UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 N° 240

PORPHYRIE CUTANÉE

ETUDE CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE A PROPOS DE TROIS CAS A DÉBUT TARDIF

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Octobre 1953

par

RAYMOND-MARC LAVIELLE

Né le 2 Mai 1927, à BORDEAUX (Gironde)

Examinateurs de la Thèse	*MM. JOULIA, professeur*	*Président*
	TAYEAU, professeur	*Juges*
	LE COULANT, agrégé	
	L'ÉPÉE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA

98, Rue Fondaudège

1953

LAVIELLE

(Raymond-Marc)

Porphyrie cutanée : Etude clinique et biologique à propos de trois cas à début tardif. — Castera, 1953, in-8°, 108 p. (7 fig.).

(*Thèse Méd., Bordeaux, 1952-1953 - N° 240*)

LAVIELLE

(Raymond-Marc)

Porphyrie cutanée : Etude clinique et biologique à propos de trois cas à début tardif. — Castera, 1953, in-8°, 108 p. (7 fig.).

(*Thèse Méd., Bordeaux, 1952-1953 - N° 240*)

LAVIELLE

(Raymond-Marc)

Porphyrie cutanée : Etude clinique et biologique à propos de trois cas à début tardif. — Castera, 1953, in-8°, 108 p. (7 fig.).

(*Thèse Méd., Bordeaux, 1952-1953 - N° 240*)

LAVIELLE

(Raymond-Marc)

Porphyrie cutanée : Etude clinique et biologique à propos de trois cas à début tardif. — Castera, 1953, in-8°, 108 p. (7 fig.).

(*Thèse Méd., Bordeaux, 1952-1953 - N° 240*)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 N° 240

PORPHYRIE CUTANÉE

ETUDE CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE A PROPOS DE TROIS CAS A DÉBUT TARDIF

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Octobre 1953

par

RAYMOND-MARC LAVIELLE

Né le 2 Mai 1927, à BORDEAUX (Gironde)

Examinateurs de la Thèse	*MM. JOULIA, professeur.....*	*Président*
	TAYEAU, professeur.....	*Juges*
	LE COULANT, agrégé....	
	L'ÉPÉE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA

98, Rue Fondaudège

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	*Zoologie et parasitologie*	SIGALAS.
id.	BROUSTET.	*Pathologie gén. et expérimentale*	SARIC.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	*Clinique ophtalmologique*	BEAUVIEUX.
id.	MASSÉ.	*Clinique chirurg. inf. et orthop.*	POUYANNE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	*Clinique des maladies infectieuses*	AUBERTIN.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	*Chimie biologique et médicale*	TAYEAU.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	*Physique méd. et pharmaceutique*	PIFFAULT.
Anatomie	DUFOUR.	*Méd. col. et clin. mal. exotiques*	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	*Clin. malad. cutanées et syphilit.*	JOULIA.
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIÉCHAUD.	*Clin. des mal. des voies urinaires.*	DARGET.
Médecine légale et méd. du travail	DERVILLÉE.	*Clin. mal. nerveuses et mentales*	DELMAS-MARSALET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	*Clin. d'oto-rhino-laryngologie*	PORTMANN.
Chimie	MESNARD.	*Toxicologie et hygiène appliquée*	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	*Clinique odonto-stomatologique*	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.	*Botanique et cryptogamie*	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	*Thérapeutique*	N...
Clin. médic. des malad. des enfants.	FONTAN.		

Hydrologie et climatologie ..... DUBARRY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales). BLANQUET (Physique Pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	*Pharmacie* (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	*Pharmacie* (2e Section)	MASQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER	*Pharmacie* (3e Section)	CAZAUX.
Anatomie pathologique	LÉGER.	*Biochimie médicale*	NEUZIL.
Anatomie	RIGAUD.	*Pathologie expérimentale*	FAURE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale		*Obstétrique*	CHASTRUSSE
id.	TRAISSAC.	*id.*	FAUGÈRE.
id.	BERGOUIGNAN.	*Ophtalmologie*	BESSIÈRE.
id.	LENG-LÉVY.	*Oto-rhino-laryngologie*	DESPONS.
id.	LAVIGNOLLE	*Dermatologie et syphiligraphie*	LE COULANT.
id.	MORETTI.	*Pédiatrie et puériculture*	VERGER.
Chirurgie générale	LAUMONIER.	*Médecine légale et méd. du travail.*	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	*Electro-radiologie*	LACHAPÈLE.
id.	VILLAR.	*Odonto-stomatologie*	BENOIT.
id.	TINGAUD.	*Urologie*	LANGE.
id.	DEPAULIS.		

AGRÉGÉ LIBRE

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.	*Obstétricie sociale*	MAHON.
Accouchements	CHASTRUSSE.	*Organographie et physiol. végétale*	TEMPÈRE.
Puériculture	VERGER.	*Chimie biologique analytique*	MARQUEVIELLE
id.	PERY.	*Chimie analytique*	BABIN.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	*Pathologie chirurgicale*	LAUMONIER.
id.	COUSTOU.	*id.*	VILLAR.
Anatomie	CABANIE.	*Zoologie pharmaceutique*	BAILENGER.
Cryptogamie	LAUBIE.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MA FEMME ET A MON FILS

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE J.-G. FUMÉ

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR CH. DULONG DE ROSNAY

Assistant de Biologie des Hôpitaux.

Qu'il trouve ici nos remerciements pour l'appui et les conseils qu'il nous a donnés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. TEXIER

Ancien Interne des Hôpitaux de Bordeaux,
Chef de Clinique Dermatologique.

En remerciement de son aide amicale.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREIX

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARGET

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELMAS-MARSALET

MONSIEUR LE PROFESSEUR DERVILLÉE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FABRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOULIA

En témoignage de gratitude pour l'enseignement que nous avons reçu.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TAYEAU

Professeur de Chimie biologique et médicale,
Docteur ès-Sciences,
Officier d'Académie.

Nous le remercions du très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE COULANT

Médecin dermato-vénéréologiste des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Qu'il trouve ici l'expression de notre très respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L'ÉPÉE

Professeur agrégé de Médecine légale et de Médecine du Travail,
Assistant de Dermato-vénéréologie des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Témoignage de reconnaissance pour l'enseignement que nous avons reçu dans le cadre de la Médecine du Travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JOULIA

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Officier de l'Instruction Publique,

Nous tenons à remercier ce Maître pour tout ce que nous avons appris auprès de lui, pour la grande bienveillance qu'il nous a toujours montrée et pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

INTRODUCTION

L'affection que nous avons vue dans le service de clinique de M. le Professeur Joulia est intéressante à décrire en raison de la rareté de cette entité clinique.

Les porphyries sont des maladies peu fréquentes, d'étiologie encore inconnue, survenant le plus souvent sur des sujets à terrain spécial, caractérisées cliniquement par l'apparition d'un syndrome cutané, abdominal ou neurologique, et biologiquement par des troubles profonds du métabolisme des porphyrines.

Suivant cette définition, c'est sous le double aspect, clinique et biologique, que nous avons étudié les porphyries cutanées à propos de trois cas d'apparition tardive chez l'adulte. Une de ces observations fut le prétexte d'une étude biochimique complète qui offre, à côté d'un intérêt clinique certain (confirmation absolue du diagnostic), une importance physiologique et pathogénique.

Il faut bien séparer les porphyries essentielles des porphyrinuries secondaires observées dans de multiples circonstances (en particulier en dermatologie). La limite entre ces deux groupes de faits est trop souvent ignorée ou discutée, aussi commencerons-nous cette étude (consacrée essentiellement à la porphyrie cutanée de l'adulte) par un bref rappel des principales notions historiques, biochimiques et nosologiques nécessaires à son intelligence.

Nous voudrions au préalable témoigner de notre profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur Joulia qui nous donna ce sujet de travail et à Monsieur le Professeur Le Coulant qui nous confia une malade. Nous voudrions remercier également le Docteur Texier qui nous aida de ses conseils et le Docteur Dulong de Rosnay sans l'aide de qui n'aurait jamais été possible l'étude biologique des urines de nos malades.

HISTORIQUE

C'est la fin du siècle dernier qui vit la découverte des porphyrines et des porphyrinuries. En 1880, Hoppe-Seyler entreprit la première étude chimique des porphyrines; il étudia le premier de ces pigments connu : l'hématoporphyrine produite par l'action de l'acide sulfurique concentré sur l'hémoglobine et ses proches dérivés. On a cru voir là la seule porphyrine de source animale; en fait ce n'est qu'un produit de laboratoire qu'on ne trouve jamais dans la nature. Il est d'usage de signaler les noms de Garrod en Angleterre, Saillet (57) en France, qui isola un autre pigment : la coproporphyrine, appelée alors urospectrine; Linser qui, le premier en 1906, établit le rapport entre l'hydroa vacciniforme de Bazin et la porphyrinurie (41).

Mais trois grands noms s'attachent à la question des porphyrines et des affections qu'elles engendrent :

— Günther (35), s'attacha à la clinique des porphyries et décrit magistralement la forme congénitale qui garde son nom.

— Hans Fisher (27), qui s'attacha, lui et ses collaborateurs, à l'étude biochimique des porphyrines retirées des urines et des selles d'un cas devenu célèbre (Mathias Pétry) de porphyrie congénitale. Ils différencièrent en particulier l'uroporphyrine et la coproporphyrine. C'est à eux que l'on doit l'essentiel de nos connaissances sur ces pigments.

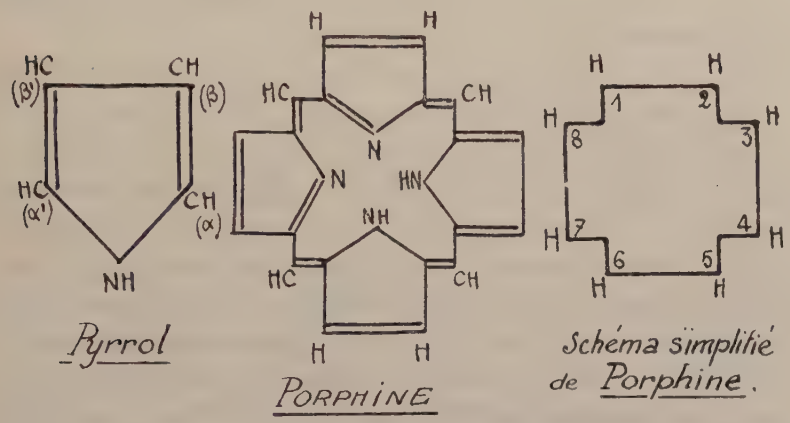
— Waldenström (67), dont l'important travail porte sur environ 150 observations. Sa classification des porphyries est certainement la meilleure proposée jusqu'à ce jour.

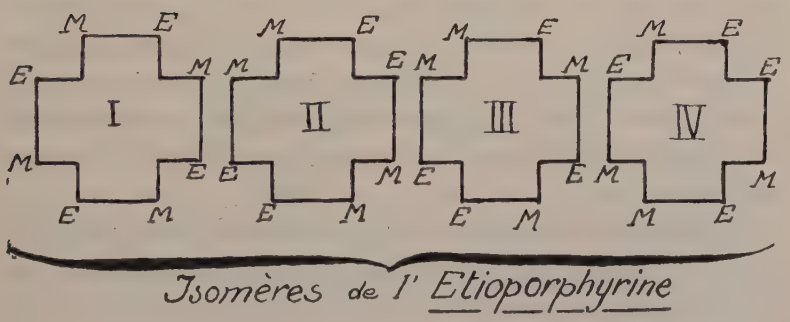
A la suite de ces auteurs les publications se multiplièrent, les unes s'attachant à la biochimie de ces pigments, les autres à l'anatomo-clinique, la pathogénie des porphyries. Signalons les noms de Courcoux, Lhermitte et Boulanger-*Pillet* (23), Hernando (36), Brasseur (16), Dobiner et Rhoads (24), Sweinsson, Rimington et Barnes (59), Jausion (37), Turner (64, 65), Grinstein, Schwartz et Watson (34), Nicolas et Rimington (17), Shemin, London et Rittenberg (42), Cartwright et Wintrobe (21), Gajdos et ses collaborateurs (30), Fallot et Canivet (26), Bénard (3), Bolgert et ses collaborateurs (9), Barnes et Marshall (2).

Ces dix dernières années constituèrent une période extrêmement fructueuse pour les recherches sur les porphyrines. Des connaissances nouvelles ont été acquises, par l'emploi des éléments isotopes, sur la biosynthèse des porphyrines; les recherches de l'école de Rittenberg ont une importance comparable aux anciens travaux de Hans Fisher (27). Le perfectionnement des méthodes spectrophotométriques, la chromatographie sur colonne et sur papier, permirent des progrès considérables en ce qui concerne la séparation, l'identification et le dosage de ces pigments dans les milieux biologiques, et la mise en évidence de porphyrines encore inconnues (Nous reviendrons sur tout ceci à propos de l'étude biochimique entreprise pour nos observations).

CONSTITUTION DES PORPHYRINES

Ces pigments rouges sont des dérivés tétra-pyrroliques. Les noyaux pyrrols sont unis les uns aux autres par des groupements méthènes —CH=, et Fisher (27) a appelé porphine l'édifice élémentaire ne comportant aucune chaîne latérale.





Les 8 atomes d'H des carbones β, β prime, peuvent être remplacés par des chaînes latérales. Toutes les porphyrines sont déduites de là suivant la diversité des groupements fonctionnels substitués.

La plus simple est l'étioporphyrine ou tétra-éthyle-tétraméthylporphine. Quatre isomères sont possibles comme l'a montré Fisher (voir ci-dessus). Dans la nature on ne rencontre que les isomères I et III, les variétés II et IV sont des produits de synthèse.

Fisher a conservé pour tous les dérivés porphyriniques disubstitués (appelés porphyrines primaires), les désignations I, II, III, IV des étioporphyrines auxquelles ces corps peuvent être rattachés.

Mais il existe des dérivés trisubstitués (ou porphyrines secondaires) obtenus en remplaçant les 8 hydrogènes β de la porphine par 3 radicaux au lieu de 2. C'est ainsi que la mésoporphyrine présente 4 groupements méthyls, 2 éthyls et 2 propioniques, c'est la tétraméthyle-diéthyle-dipropanoïque-porphine. Quinze isomères sont alors possibles pour les dérivés trisubstitués, ceux-ci ont leurs isomères désignés par le chiffre de la mésoporphyrine correspondante. Mais, ne tenant compte que de l'emplacement des 4 groupements méthyls, on peut rattacher ces dérivés aux 4 isomères de l'étioporphyrine. C'est ainsi que la protoporphyrine hémoglobinique est souvent désignée par le symbole III 9 : ceci veut dire que les 4 groupements méthyls remplacent comme dans l'étioporphyrine III les hydrogènes 1, 3, 5, 8, les autres substituants se partageant les sommets restants comme dans l'isomère 9 de la mésoporphyrine (4).

Toutes les porphyrines naturelles se ramènent donc à l'isomérie I ou III. Ce dualisme, établi par H. Fischer, est un caractère essentiel :

« On admet l'impossibilité de passage dans l'organisme d'un type isomérique à l'autre nécessitant la totale reconstitution de la molécule. »

L'appartenance d'un de ces pigments à l'isomérie I ou III lui confère donc un caractère spécial que la molécule

conserve depuis sa formation jusqu'à sa dégradation. Cette conception [comme le rappelle Gajdos (4)] n'a pas encore reçu de démonstration véritable.

Chez l'homme, de toutes les porphyrines connues, 5 sont retrouvées tantôt à l'état physiologique, tantôt à l'état pathologique au cours des porphyries. Les deux premières sont des porphyrines primaires, les trois autres des porphyrines secondaires.

1° *La coproporphyrine :* Obtenue en remplaçant les 4 groupements éthyls de l'étioporphyrine par 4 groupements propioniques. On la trouve à l'état normal dans les matières fécales, la bile, les globules rouges périphériques et dans l'urine (10 à 100 γ par 24 heures) - Isomères I et III.

2° *L'uroporphyrine :* Où les 4 radicaux éthyls et les 4 radicaux méthyls de l'étioporphyrine sont remplacés par 4 radicaux propioniques et 4 acétiques. C'est le pigment le plus important, le plus caractéristique des porphyries. Les deux isomères I et III existent dans la nature et leur distinction est primordiale en pathologie. Nous verrons en détail, au chapitre de la biologie des porphyries, les théories et les discussions qui se rattachent à ces deux types isomériques. Dans un souci de clarté, pour mieux comprendre la clinique des porphyries, nous schématiserons grossièrement la réalité en disant qu'à l'état normal l'uroporphyrine n'existe pas dans les urines et qu'elle constitue, sous ses deux formes isomériques, un pigment essentiellement pathologique.

3° *La protoporphyrine :* ou tétraméthyle-divinyl-dipropanoïque porphine. N'existe dans la nature que sous la forme isomérique III. Liée au fer, elle constitue le groupement prosthétique de l'hémoglobine et des ferments respiratoires, des catalases, des peroxydases, des cytochromes et des cytochromoxydases.

A côté de la protoporphyrine hémoglobinique existe, dans les globules rouges périphériques, la protoporphyrine libre. Leur isomérie est la même (4), (6), (8).

4° *La mésoporphyrine :* ou tétraméthyle-diéthyle-dipropanoïque porphine. A l'état de traces dans les matières fécales et la bile.

5° *La deutéroporphyrine :* ou tétraméthyle-dipropanoïque porphine. En petite quantité normalement dans les matières fécales, surtout après ingestion de sang.

Tels sont les principaux composés pyrroliques rencontrés chez l'homme. Notons que les méso, proto et deutéroporphyrine n'apparaissent pratiquement jamais dans les urines, même lorsqu'il y a trouble profond du métabolisme des pigments pyrroliques au cours des porphyries.

Sachs (56) en 1931, puis Waldenström et Vahlquist (69) attirèrent l'attention sur certains précurseurs incolores (chromogènes) des porphyrines dans l'organisme. D'après ces auteurs les urines de la plupart des cas de porphyrie aiguë deviennent plus foncées à la lumière du fait de la présence d'un chromogène appelé Porphobilinogène. Il serait constitué de deux noyaux pyrroliques et présenterait deux formes isomériques. Chauffé en milieu acide, il donnerait selon Waldenström et Vahlquist (69) soit un composé à chaîne ouverte (appartenant au groupe des pigments biliaires) : la porphobiline, soit un dérivé tétrapyrrolique à cycle fermé identique à l'uroporphyrine III. Ce dernier fait confirmé *in vitro* par Prunty (49). C'est la porphobiline qui serait responsable du brunissement de l'urine. Les travaux récents montrent la complexité de ce chromogène; Brokman et Gray (17) montrent que le porphobilinogène peut donner naissance à côté de l'uroporphyrine III, à deux autres pigments, l'un jaune, l'autre

violet. En fait, la composition chimique et les produits de transformation du porphobilinogène sont encore mal connus.

Un autre chromogène : le coproporphibilinogène existant lui à l'état normal dans les urines (Watson) et pouvant donner naissance aux deux isomères I et III de coproporphyrine. Présent également dans les matières fécales et la bile, sa nature exacte est encore discutée. En pratique il n'est pas recherché dans les porphyries.

Conclusions pratiques de cet exposé biochimique

— Au cours des porphyries le milieu de choix pour la recherche des pigments pyrroliques est l'urine.

— Une urine est anormale soit par un simple excès de coproporphyrine soit par la seule présence du porphobilinogène ou d'un des deux ou des deux isomères à la fois d'uroporphyrine (Là réside la confirmation du diagnostic posé cliniquement).

CLASSIFICATION DES PORPHYRIES

Pour Thomas (63), la porphyrie est un ensemble pathologique qui se caractérise par une production et une élimination particulièrement abondante de porphyrine, ainsi que par son accumulation dans divers tissus. Cette production de pigments pyrroliques constitue à la fois le symptôme caractéristique et le phénomène essentiel de la pathogénie de cette maladie.

Le problème biologique et pathogénique est ainsi parfaitement posé, mais la belle unité de cette définition paraît précaire lorsqu'on regarde l'ensemble des faits cliniques.

On rencontre une telle variété de symptomatologie et d'évolution qu'une classification des différents cas s'est montrée nécessaire dès les premières observations.

Depuis Günther (35) les classifications proposées furent nombreuses et diverses, mais tout le monde est d'accord maintenant sur la nécessité de séparer les porphyrinuries secondaires (simple épiphénomène au cours de diverses affections et intoxications), des porphyries essentielles où le trouble métabolique est le fait dominant.

Pour Gajdos (30), il n'y a pas de porphyries essentielles mais une porphyrie, maladie autonome avec prédominance des différents symptômes cutanés, abdominaux ou neurologiques.

Mais c'est encore la classification de Waldenström (67) qui rend le mieux compte des faits cliniques.

Nous proposons la classification suivante, d'après celle de Waldenström :

I. - Les porphyrinuries symptomatiques

Coproporphyrinurie. Etiologie très riche. Elles sont de plus en plus fréquentes car recherchées dans un plus grand nombre d'affections.

II. - Les porphyries essentielles

On admet généralement que la présence d'uroporphyrine dans les urines les caractérise. Il faut distinguer :

1° La porphyrie congénitale ou maladie de Günther;
2° La porphyrie aiguë intermittente;
3° La porphyrie cutanée de l'adulte [Bolgert (9)].

Cette dernière forme clinique fut longtemps décrite comme une porphyrie congénitale.

Il semble qu'elle soit moins rare que la maladie de Günther depuis que systématiquement, devant toute affection bulleuse, on envisage le diagnostic de porphyrie et que l'on recherche les porphyrines dans l'urine de ces malades.

Le travail présenté ici est basé sur l'étude clinique de 3 cas de porphyrie cutanée à début tardif authentifiés par l'étude biochimique du syndrome urinaire et sur l'étude biologique complète de notre première observation avec l'exposé des méthodes de recherche modernes des porphyrines dans les urines.

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE CLINIQUE DES PORPHYRIES

Il s'agit essentiellement de la forme cutanée de l'adulte. Nous rappellerons cependant les principales manifestations cliniques des autres formes de porphyrie afin de mieux placer dans son cadre la maladie que nous avons observée.

LA PORPHYRIE CUTANÉE DE L'ADULTE

(Dermatose porphyrique bulleuse) (2)

Nous exposerons tout d'abord les observations de trois malades.

I. - OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I.

R..., Antonin, transporteur.

Il s'agit d'un homme de 46 ans adressé en consultation à M. le Professeur JOULIA pour un ensemble assez curieux de lésions cutanées.

HISTOIRE DE LA MALADIE

a) *Apparition de lésions cutanées des mains.* — Le début de l'affection remonte à 5 ans environ. Depuis cette époque, le malade souffre d'une fragilité très grande de la peau du dos de ses mains et de ses doigts. Le moindre choc, le moindre traumastisme aussi minime soit-il entraîne une petite excoriation en apparence bénigne et indolente, n'ayant pas tendance à s'infecter mais gênant considérablement le malade par sa répétition. Ces manifestations l'obligent à porter des gants afin de pouvoir continuer son travail. De multiples tentatives thérapeutiques ont été faites : diverses vitamines, autohémothérapie, auréomycine (celle-ci d'ailleurs très mal supportée par le sujet) se sont révélées sans effet.

En même temps, des éruptions bulleuses apparaissent. Les bulles apparaissent de façon sporadique, spontanément ou par poussées de 4 à 6 semaines en été (mais jamais plus de 2 ou 3 bulles en même temps). Ces poussées sont séparées par des intervalles de plusieurs semaines sans aucune éruption bulleuse.

Ces bulles sont arrondies ou ovalaires, hémisphériques, leur taille varie de la grosseur d'une lentille à celle d'un pois (5 à

15 mm. en moyenne). Elles siègent à la face dorsale des métacarpes, à la face dorsale et latérale des doigts, rarement au niveau du poignet et en 5 ans le malade signale une seule bulle apparaissant au niveau du front (en hiver). Jamais chez ce malade le traumatisme ne déclencha l'apparition des bulles, celles-ci sont spontanées, le traumatisme ne détermine que des excoriations, des petites plaies, des coupures. Les bulles atteignent leur maximum en 24 ou 48 heures, chaque élément évolue en 6 à 8 jours. Elles sont remplies d'un liquide clair, séreux, certaines sont nettement sérohémorragiques. Elles siègent en peau saine, aucun liseré érythémateux autour, aucun prurit ne précède l'éruption. Enfin si les poussées correspondent aux périodes estivales, quelques bulles apparaissent isolément tout au long des mois d'hiver. Il faut signaler l'apparition nocturne de certains éléments.

Evolution de ces bulles : tantôt elles cicatrisent sans laisser de trace, tantôt la bulle se flétrit, fait place à une croûtelle, laissant persister une macule rosée ou une cicatrice dépigmentée.

b) *Aspect général du malade, autres symptômes.* — L'histoire de cette maladie présente d'autres catégories de faits bien particuliers :

— L'entourage du malade a noté un brunissement excessif de son teint déjà très brun (il s'agit d'un homme d'origine espagnole). Au printemps et en été cette pigmentation du visage, des avant-bras et des mains (le malade ne s'expose jamais entièrement au soleil) est très prononcée.

— Un fin duvet apparu au niveau des régions malaires et temporales attire également l'attention du sujet. Ses sourcils sont plus fournis qu'autrefois. Mais ni le malade ni son entourage ne peuvent préciser l'apparition de la pigmentation et de l'hyperpilosité par rapport aux lésions cutanées des mains.

— Le malade a remarqué que de façon épisodique ses urines devenaient rouge foncé. En été 1951, il a cru à la présence de sang, ce qui fut infirmé par un examen pratiqué alors.

c) *En résumé :* 1° Fragilité et lésions bulleuses de la peau du dessus des mains et des doigts;

2° Pigmentation des parties découvertes;
3° Hyperpilosité localisée;
4° Emission épisodique d'urines rougeâtres.

Voici les quatre points essentiels de l'histoire de ce malade.

A part cela : pas de modifications du caractère, ni de l'activité. C'est un homme robuste, ayant par ailleurs conservé parfaitement

sa force musculaire. Il continue avec autant d'aisance que par le passé ses travaux de force. Il faut souligner l'absence complète de tout syndrome abdominal douloureux et de tout signe neurologique.

Examen clinique du 17 juin 1952

Signalons que ce malade vu en consultation n'a jamais été hospitalisé et qu'il n'a jamais cessé de travailler.

a) *Aspect général.* — On est frappé par la pigmentation très marquée de sa peau, prédominant au niveau des parties découvertes : mains, avant-bras, visage (front, régions malaires et temporales, pourtour des yeux principalement). Il s'agit d'un véritable masque pigmentaire de la partie supérieure du visage. Sur un fond brun, uni, il existe un piqueté plus sombre.

Pilosité localisée du visage. Le sujet a des cheveux assez abondants, noirs, implantés assez bas, mais ses sourcils attirent immédiatement l'attention. Ils sont très fournis, se rejoignant sur la racine du nez et rejoignant latéralement la ligne d'implantation des cheveux.

b) *Les lésions locales des mains.* — La peau du dos des mains et des doigts est fine et semble manquer d'élasticité. Il n'y a pas d'éléments bulleux en évolution. On note cependant trois sortes de lésions :

1° Des cicatrices atrophiques ou dépigmentées d'éléments anciens;

2° Des excoriations légèrement sanglantes;

3° Des bulles affaissées.

c) *Examen des divers appareils.* — Les conjonctives sont subictériques.

Examen des muqueuses (gorge) : rien à signaler.

Appareil musculaire : en parfait état.

Appareil cardio-vasculaire : rien à signaler. TA = 12-7.

Système nerveux : réflexes un peu vifs.

Appareil digestif : rien à signaler, pas de constipation, pas de douleurs abdominales.

Foie : pas d'hypertrophie.

Appareil spléno-ganglionnaire : rien à signaler.

Antécédents

Parents vivants et bien portants, deux frères en bonne santé. Le malade est marié, sans enfant, sa femme n'a jamais fait de fausse-couche. Pas d'affection dermatologique à signaler dans l'entourage du malade.

Examens complémentaires courants (Juin 1952)

1° *Dans le sang.* — Numération globulaire : globules rouges, 4.620.000; globules blancs, 9.200. Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles, 74 %; polynucléaires éosinophiles, 1 %; polynucléaires basophiles, 0 %; monocytes, 7 %; lymphocytes, 18 %. Pas d'hématies à granulations basophiles. Urée : 0 gr. 22 par litre.

Cholestérol total : 1 g. 50. Cholestérol estérifié : 1 g. 05.

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = 0{,}7.$$

Protides totaux : 72 g. - Sérine : 48 g. - $\frac{S}{G} = 2$.

Thymol-test. : 5.
Floculation : 0.

Dosage du fer sérique : 400 γ pour 100 cc. (le 18 juin 1952) et 450 γ pour 100 cc. (le 23 juin 1952).

Nous attirons l'attention sur ce chiffre considérable du fer sérique.

2° *Examen du liquide des bulles.* — On trouve quelques lymphocytes. Absence de germes.

3° *Dans les urines.* — Une recherche très sommaire des porphyrines indique la présence en quantité assez élevée de coproporphyrines.

Evolution

Quelques caractères particuliers de cette observation. — Nous avons suivi régulièrement ce malade jusqu'en juillet 1953, et nous avons fait les constatations suivantes :

1° Au point de vue psychique, une meilleure connaissance du malade nous a permis d'affirmer qu'il s'agissait d'un individu de constitution nerveuse, hyperexcitable, assez souvent sujet à l'insomnie. Nous retrouvons là ce fameux « tempérament » qui, allié à une tendance à la pigmentation cutanée, définit selon Günther le « Porphyrisme ». Mais son inquiétude n'est-elle pas surtout une conséquence de son affection si mystérieuse pour lui et si gênante pour l'exercice de son métier ?

Notons que le sujet n'est pas éthylique.

2° Au point de vue évolutif : nettes poussées au printemps et en été, mais la rémission n'est jamais totale durant les mois d'hi-

ver peu ensoleillés. L'hypertrichose du visage ne subit pas de modifications au cours de l'année. La pigmentation de la partie supérieure du visage persiste constamment mais elle est moins accentuée en hiver.

A partir du mois de septembre et jusqu'en juin, la peau des ses mains est moins sensible au traumatisme; notons le rapport de 3 ou 4 excoriations en hiver pour 10 ou 12 en été (le travail étant identique). En hiver, pas de poussées bulleuses, mais apparition de bulles isolées ayant bien les caractères précisés ci-dessus. Nous avons noté moins de 10 bulles en tout de novembre 1952 à juin 1953.

Depuis cette dernière date, les excoriations sont plus fréquentes, pas de nouvelles poussées bulleuses encore, la pigmentation s'accentue légèrement surtout au niveau des mains et des avant-bras.

L'exposition prolongée des avant-bras au soleil est douloureuse.

Il faut signaler enfin l'apparition d'un eczéma solaire au niveau du poignet droit.

Pendant toute cette période, le malade n'attire pas l'attention sur la couleur de ses urines. Elles étaient cependant plus foncées que des urines normales. C'est à partir du mois de janvier 1953 (alors que le malade n'est pas en poussée) que l'on entreprend leur étude pour rechercher les porphyrines. Cette étude biochimique sera détaillée plus loin; bornons-nous à dire que l'uroporphyrine I (pigment prédominant dans ces urines) authentifie de façon absolue le diagnostic de porphyrie cutanée essentielle de l'adulte posé par M. le Professeur Joulia d'après la simple clinique.

OBSERVATION II.

F..., Maurice, ferrailleur.

Cet homme de 60 ans vient consulter pour une dermatose bulleuse du dos des mains.

Histoire de la maladie

Il y a un an, le malade, qui manipule beaucoup de ferraille pour le bâtiment, présentait sur les mains de petites éruptions dont il est difficile de savoir si l'origine est spontanée ou microtraumatique (par la limaille de fer).

Il s'agissait de petites vésicules. L'éruption ne s'accompagne d'aucun prurit, disparition rapide après application locale de crème.

Ces petites vésicules évoluaient en quelques jours, puis disparaissaient pendant plusieurs mois. Le médecin traitant attribua cette éruption à la manipulation du ciment et du fer.

Il y a environ deux mois (avril 1953), l'éruption prend un caractère assez nettement différent. Il s'agit alors de bulles dont le diamètre est variable, mais l'élément paraît être assez volumineux en règle générale.

Caractères de cette éruption bulleuse (Renseignements fournis par le malade) :

— Aucun phénomène de prurit ne précède l'éruption.

— L'éruption siège en peau saine, aucune manifestation érythémateuse avant, pas de liseré érythémateux autour des bulles. Aucune modification de l'aspect macroscopique de la peau dans la région de l'éruption.

— Le malade signale que ces bulles apparaissent spontanément, sans cause apparente ou alors au niveau du point d'appui ou de frottement d'un instrument de travail. Il semble que le rôle favorisant du traumatisme soit assez net.

— Ces bulles sont rondes ou ovalaires, hémisphériques et de grosse taille (dimensions variables d'une pièce de 50 centimes à celles d'une pièce de 20 francs).

— Cette éruption est nettement localisée à la face dorsale des métacarpes et des doigts, quelques bulles siègent sur le dos des poignets. L'éruption ne remonte jamais au niveau des avant-bras. Le reste du corps est indemne.

— Le contenu des bulles se présentait comme un liquide séreux, clair, citrin, que le malade faisait couler en piquant la bulle. Il n'a jamais remarqué d'éléments séro-hémorragiques.

— Les bulles atteignent leur plein développement en 48 heures; il est difficile de préciser l'évolution naturelle de ces éléments que le malade perce rapidement. La bulle crevée fait place à une petite plaque rosée sous la peau plissée. Sensation de brûlure locale. Le plafond de la bulle se dessèche, tombe en même temps que le placard érythémateux cicatrise rapidement en deux ou trois jours. Ces lésions n'ont jamais tendance à la suppuration. Pas de signe de Nicholski.

Cette éruption a cessé le jour de l'entrée du malade à la clinique dermatologique, sans aucun traitement.

Il faut noter dans l'histoire de cette maladie l'absence complète de toute pigmentation des parties découvertes, de toute pilosité anormale, de tout syndrome abdominal ou nerveux.

Antécédents

Seul fait notable : paludisme à Salonique en 1917, et qui longtemps a présenté des rechutes graves en France par la suite.

Examen

Entrée à l'hôpital le 12 juin 1953.

1° Au point de vue général il s'agit d'un homme apparemment en bonne santé, cependant depuis mai 1953 il se sentait fatigué, chose qui ne lui était jamais arrivée jusque-là malgré un travail pénible. Il aurait maigri de 6 kilogrammes depuis cette date. Pas de pigmentation, pilosité normale. Nombreux comédons au niveau du front.

2° Examen des autres appareils. — Appareil digestif : Depuis le mois de mai, perte d'appétit. Sous l'influence du repos à l'hôpital, celui-ci revient. Le malade n'a jamais souffert de l'estomac, jamais de coliques, aucun phénomène de constipation.

Pas d'hépatisme décelable. Foie non sensible à la palpation, de volume normal.

Appareil circulatoire : L'auscultation du cœur est normale, mais le malade signale avoir eu de petites poussées d'hypertension artérielle, sans cause décelable, qui passe de 14-5 à 19-7, s'accompagnant d'épistaxis et rentrant rapidement dans l'ordre.

Le 12 juin 1953, TA = 14-5.

Système nerveux : les réflexes sont normaux, aucun signe neurologique.

Examens complémentaires

Examen sérologique : B.W. dans le sang, négatif. Numération, formule : hémoglobine, 60 %; hématies, 3.500.000; leucocytes, 6.800; poly neutro, 48 %; monocytes, 6 %; lymphocytes, 46 %.

Urée sanguine : 0 g. 27 - Cholestérol total : 1 g. 50 - Cholestériol estérifié : 0 g. 92.

Protides totaux : 72 g. - Sérine : 40 g. - $\frac{S}{G} = 1{,}23$.

Prothrombine (témoin : 21"; dosage : 21" 5; pourcentage : 97 %)

Test de Kunkel : Do : 36; Thymol-test : Do : 14; Test de Gros : 1 cc. 10.

Fer sérique : témoin : 120; dosage : 175.

Dans les urines : coproporphyrines positives au-dessus de 100 γ

Commentaire

Devant une dermatose bulleuse du dos des mains récente dont l'élément principal rappelle les caractères de la bulle de porphyrie, on pense à cette dernière affection malgré l'absence de tout autre symptôme caractéristique. L'examen des fonctions hépatiques offre peu d'intérêt, par contre l'augmentation du taux du fer sérique est à souligner. Il est curieux de constater que le malade n'a jamais remarqué une coloration anormale de ses urines car la coproporphyrinurie paraît importante.

Nous avons examiné ces urines, leur coloration n'est pas caractéristique; cependant, recueillies dans un verre et examinées obliquement de bas en haut, le disque de surface présente un reflet rosé.

L'étude biologique complète du syndrome urinaire n'a pas été entreprise. On s'est efforcé pourtant d'établir un diagnostic biologique pratique indispensable pour cette « observation monosymptomatique ». L'uroporphyrine (un mélange des 2 isomères) est mise en évidence et certifie la porphyrie. Pas de porphobilinogène. Nous reparlerons du dosage spectrophotométrique des différents pigments de ces urines.

Quelle sera l'évolution de cette porphyrie actuellement à sa phase de début ? Assisterons-nous à d'autres poussées bulleuses, à l'exclusion de tout autre signe ? Verrons-nous le tableau clinique se compléter progressivement ? Le malade quitte le service le 23 juin 1953 et sera suivi à titre externe.

Cette observation rend probable l'existence de formes frustes entrant dans le cadre de la porphyrie cutanée de l'adulte.

OBSERVATION III.

Madame D..., Claude.

En septembre 1953, cette jeune femme de 21 ans vient consulter M. le Professeur Le Coulant qui établit le diagnostic de porphyrie cutanée d'après les simples données de la clinique.

Il s'agit d'une porphyrie encore jeune, évoluant depuis 5 mois.

Histoire de la maladie

Nous retiendrons trois groupes de symptômes :

1° *Les éruptions bulleuses.* — Pour la première fois, au mois d'avril 1953, la malade remarque une bulle siégeant à la face latérale d'un doigt et elle attribue sa formation au frottement

produit par le jeu des aiguilles à tricoter. Peu de jours après, d'autres bulles apparaissent au niveau de la face dorsale des doigts et des métacarpes.

La taille des bulles est variable, les plus petites ont 2 ou 3 mm. de diamètre, les plus grosses sont de la dimension d'une noisette. Certaines sont rondes, hémisphériques, d'autres (les plus grosses) sont ovalaires. Elles siègent en peau saine, sans liseré érythémateux autour. Leur évolution est difficile à préciser, la malade crève les bulles pour les empêcher de grossir. Depuis le mois d'avril les poussées bulleuses se succédèrent, plus importantes pendant les périodes très ensoleillées. Mais il faut signaler l'apparition post-traumatique de certaines bulles. Apparition nocturne également de certains éléments isolés.

En août 1953, la malade passe un mois à Royan et s'expose largement aux rayons solaires. Des éruptions bulleuses apparaissent alors au niveau des pieds, sur la face dorsale des métatarses et des orteils mais sans jamais dépasser la cheville. Des bulles de petit calibre apparaissent alors au niveau du visage, autour de la bouche et sur le front.

La malade note également une fragilité plus grande de sa peau, elle présente quelques excoriations indolentes au niveau des mains, des bras et dans le dos.

2° *L'hypertrichose.* — Semble antérieure à l'apparition des lésions bulleuses. Depuis son dernier accouchement (novembre 1952) la malade a remarqué que ses cheveux châtain clair étaient devenus plus foncés. Ses sourcils plus fournis sont devenus noirs. Elle a noté l'apparition de « petits cheveux » au niveau des tempes et sur le front. Une hyperpilosité des jambes est apparue également.

3° *Le syndrome urinaire.* — Depuis quelques mois, les urines de la malade sont plus foncées, parfois franchement rouges, surtout au moment des poussées bulleuses. Les urines du matin sont plus colorées que celles du soir. Ces dernières sont même claires en dehors des éruptions.

Il est difficile d'affirmer l'ordre chronologique des symptômes. Il semble pourtant que le syndrome urinaire et l'hypertrichose soient apparus quelques semaines au moins avant les lésions bulleuses.

Examen clinique (27 septembre 1953)

1° *Aspect de la malade, les lésions dermatologiques.* — Le faciès de la malade retient notre attention : le visage est petit, le front bas, les sourcils épais et noirs, les cheveux châtain foncé sont normalement fournis mais descendent bas sur les tempes et sur

les joues. Il existe un duvet fait de poils longs et fins au niveau des tempes et sur les joues.

La malade ne présente pas une hyperpigmentation manifeste du visage comme le malade de l'observation I.

On note sur le front et autour de la bouche des cicatrices rosées et pigmentées de bulles anciennes.

Au niveau des mains : 2 ou 3 petites bulles en évolution sur les métacarpes. Une grosse bulle oblongue et flasque au niveau du bord cubital de la main droite (d'origine traumatique). Des croûtes noirâtres, des excoriations sanglantes (d'origine traumatique également), des cicatrices rouges ou atrophiques et dépigmentées d'éléments anciens. Présence de fines granulations blanchâtres sur la face dorsale des doigts.

Au niveau des pieds, nous retrouvons l'association de ces éléments d'âge différent : bulles en évolution, bulles affaissées, croûtes, cicatrices, excoriations. Certains de ces éléments sont secondairement infectés.

En dehors de ces localisations nous notons une large excoriation légèrement sanglante au niveau du pli du coude droit et une pilosité un peu anormale des jambes de la malade.

Les poussées bulleuses paraissent moins fréquentes que durant l'été. Beaucoup de ces bulles apparaissent de façon sporadique ou après traumatisme local. Certaines sont rougeâtres (contenu séro-hémorragique).

2° *Examen des différents appareils.* — Le reste de l'examen est à peu près négatif. Rien à signaler au point de vue pulmonaire et cardio-vasculaire. La tension est à 12-7, le pouls à 78.

Système nerveux : rien à signaler. L'appareil spléno-ganglionnaire ne présente rien d'anormal. Le foie n'est pas hypertrophié.

La malade n'a jamais présenté de manifestations adbominales ou nerveuses, son état général est assez satisfaisant. Aucun signe d'éthylisme.

Antécédents

Auparavant la malade n'a jamais présenté de dermatose, elle est mariée depuis 3 ans.

En 1950, première grossesse interrompue à 7 mois. Hydramnios dont nous ignorons les causes. Un B.W. a été pratiqué et renouvelé il y a deux mois : il a toujours été négatif. La malade n'était pas diabétique.

En 1952, deuxième grossesse bien supportée. Accouchement en novembre 1952. Enfant normal et bien portant actuellement.

L'entourage de la malade n'a jamais présenté de dermatose, ni d'autre manifestation de porphyrie.

Examens complémentaires

Cette malade de clientèle n'a jamais été hospitalisée. Les examens complémentaires courants n'ont pu encore être pratiqués. Nous regrettons l'absence d'épreuves fonctionnelles hépatiques et surtout l'absence d'un dosage du fer sérique.

Les porphyrines urinaires ont été recherchées. Coproporphyrinurie et uroporphyrinurie ont confirmé le diagnostic, comme nous le verrons plus loin.

Commentaire

Nous insistons sur certains caractères particuliers de cette observation :

1° L'apparition à 21 ans d'une porphyrie qui n'est manifestement pas une forme congénitale de Günther. La porphyrie cutanée de l'adulte débutant habituellement plus tard dans la vie (9).

2° Le tableau clinique de la porphyrie cutanée de l'adulte est cependant très évocateur dans cette observation. A part l'hyperpigmentation, les symptômes sont au complet dès le début de la maladie.

3° Malgré l'exposition de tout le corps au soleil, les éruptions bulleuses se sont localisées toujours au niveau des mains, des pieds et du visage. L'ensemble du revêtement cutané est devenu simplement plus sensible aux traumatismes.

4° La cause déclenchante nous échappe. Il n'y a pas d'éthylisme, de syphilis, de signes cliniques d'insuffisance hépatique. La grossesse de 1952 a-t-elle joué un rôle ?

5° Quelle sera l'évolution de cette porphyrie survenant chez une jeune femme ? Aucun traitement n'a encore été institué.

II. - ETUDE SEMIOLOGIQUE

La porphyrie cutanée de l'adulte, longtemps confondue avec la maladie de Günther, semble s'individualiser de plus en plus. Depuis deux ans elle apparaît plus fréquente, car l'attention éveillée, elle est plus souvent reconnue. Notre deuxième observation illustre ce fait. En 1951, Bolgert signale son premier cas (10), en 1953 il publie un important travail sur la question (9). Szodoray et Sümegi

rapportent 12 observations de porphyrie cutanée pure (60). Borda et Campins 6 (13). Parmi 21 cas de porphyrie chronique de l'adulte, Brunsting (18, 19) signale des formes strictement dermatologiques. Barnes et Marshall (2) publient une étude de porphyrie cutanée chez des adultes bantous d'Afrique du Sud.

Les descriptions cliniques sont nombreuses, nous dirons l'essentiel à propos de nos observations et des 9 cas récemment publiés par Bolgert (9).

1. - Le syndrome dermatologique

Des syndromes correspondant à l'épidermolyse bulleuse simple ou dystrophique et à l'hydroa vacciniforme ou estivale ont été observés. Dans nos observations le signe essentiel est l'éruption bulleuse.

1° *Les bulles.* — Elles apparaissent de façon sporadique (cas I) ou par poussées d'une dizaine d'éléments (cas II et III). On a signalé une sensation de prurit, de tension cutanée avant l'éruption. Un liseré érythémateux entoure parfois l'élément. Les bulles sont de petit calibre, hémisphériques. Les malades II et III présentaient de grosses bulles, ces dernières sont souvent ovalaires et flasques. Elles évoluent en quelques jours, le plafond de la bulle se rompt mettant à nu une macule rosée, ou alors après dessication, il y a formation d'une croûtelle qui tombe en cinq ou six jours. La cicatrisation ne laisse pas de trace dans beaucoup de cas, ou alors cicatrices atrophiques, petits placards rosés, cicatrices blanchâtres, dépigmentées. On constate souvent des lésions d'âge différent (malades I et III). L'infection secondaire des lésions (cas III) est signalée par Bolgert (9). On insiste sur la topographie de cette éruption bulleuse. Elle siège au niveau des parties découvertes (mains, pieds, face, cou). Lorsque tout le corps est découvert, les bulles restent localisées (cas III), les

localisations au niveau des avant-bras ou du coude sont l'exception (Bolgert).

L'atteinte des mains et des doigts est souvent le premier signe de la porphyrie (cas II), les métacarpes et le dos des deux premières phalanges sont plus touchés. Les localisations à la face palmaire des mains et des doigts sont exceptionnelles (9).

Les bulles céphaliques (nez, front, tempes, joues, menton, oreilles, faces latérales du cou) sont fréquemment décrites. C'est une localisation secondaire de la porphyrie (cas III).

Nous voudrions insister sur une remarque de Bolgert particulièrement illustrée par notre troisième malade : « Les bulles siègent plus volontiers sur les régions où la peau repose directement sur l'os ou le cartilage, elles sont plus rares sur les régions musculaires ».

Les petits traumastismes locaux peuvent déclencher l'apparition d'une bulle (cas III). Si on perce les bulles, il s'écoule un peu de liquide séreux, quelquefois séro-hémorragique (cas I et III).

2° *Autres signes dermatologiques.*

a) Les excoriations traumatiques. — Surtout au niveau des mains (observations I et III), elles peuvent siéger aux pieds, aux bras, dans le dos (observation III) et traduisent une fragilité spéciale de la peau. Ces excoriations possèdent la même signification que l'éruption bulleuse. Elles peuvent laisser des cicatrices identiques à celles de l'épidermolyse bulleuse. Barnes et Marshall signalent des cas de fragilité cutanée porphyrique sans lésions bulleuses (2).

b) Les macules atrophiques. — Elles représentent l'évolution cicatricielle d'une bulle ou d'une excoriation. Ce sont, comme nous l'avons vu chez nos malades, de petites zones arrondies, amincies et lisses, rosées ou blanchâtres, ou d'aspect pigmenté.

Au niveau du visage l'association de ces différentes zones cicatricielles et des bulles ulcérées, croûteuses, rappelle l'aspect du *xéroderma pigmentosum* (Bolgert).

c) Les microkystes. — Il s'agit de fines granulations blanchâtres, translucides ou opaques, le volume est celui d'une tête d'épingle. Ils siègent au niveau des doigts, des mains et du visage, ils sont disséminés ou groupés. Les plus volumineux peuvent simuler une bulle (différenciation histologique). Sur la face ils peuvent s'associer à des comédons (9). Ce fait est intéressant car notre deuxième malade présentait de nombreux comédons mais sans microkystes au moment de l'examen. L'étude histologique des microkystes montra qu'il s'agissait d'une variété de milium des cicatrices (9). Nous avons remarqué que ces formations sont variables suivant les moments et suivant les malades. Elles seraient temporaires, subissant une éviction progressive ou une désintégration lente *in situ* (9).

d) L'atteinte des phanères. — L'hypertrichose localisée telle que nous l'avons décrite (cas I et III) semble assez fréquente. Günther insistait sur la carnation brune du système pileux (la malade III remarque le brunissement de ses cheveux et de ses sourcils), mais c'est là un signe inconstant. Les sourcils sont plus atteints que les cheveux et souvent de façon précoce. L'hyperpilosité, lorsqu'elle atteint les jambes et les bras, reste modérée (observation III).

Les ongles sont en général normaux.

Il n'y a pas d'érythrodontie comme dans la forme congénitale.

e) La pigmentation. — Elle serait constante pour Bolgert (9). Elle n'est caractéristique, à notre avis, qu'une fois sur trois (observation I). Lorsqu'elle existe, c'est un signe précoce. Rarement généralisée à tout le corps, cette

pigmentation se localise sur les parties exposées à la lumière solaire et domine au niveau de la région fronto-temporo-malaire (observation I). Les caractères de cette hyperpigmentation sont variables suivant les malades et la saison. Plus accentuée l'été et apparaissant alors au niveau de toutes les régions découvertes, elle persiste au visage pendant les mois d'hiver. Sa coloration est brune, café au lait ou gris sale. Elle est diffuse ou en réseau. Bolgert (9) a signalé des aspects pseudo-vitiligineux, des colorations rosées, l'association avec un état sclérodermiforme du visage. Bref, par sa coloration, cette pigmentation évoque tantôt la mélanose de Riehl, tantôt le chloasma, le vitiligo.

Notons que Barnes et Marshall (2) ont également signalé l'absence de cette pigmentation chez des malades pourtant très exposés aux radiations solaires.

f) Quelques signes plus rares. — On a observé une dermatite vésiculo-œdémateuse sur les parties exposées du corps (2). Porphyries avec prédisposition aux pustules et aux furoncles (2). Exposition douloureuse des bras aux rayons solaires intenses (observation I). Des lésions eczématiformes déclenchées par l'exposition au soleil (observation I). Association de bulles et de dermatites pellagriformes (2). Hyperkératose (2).

g) Les muqueuses. — Respectées dans toutes les observations (9, 12, 2).

2. - Les urines

Un seul signe : la coloration particulière. L'aspect est cependant variable, les urines peuvent être rouges, rosées, ou encore aspect acajou, rouge orangé. Cette couleur est évidente dès l'émission ou n'apparaît franchement qu'après quelques minutes de séjour dans un bocal (cas I). L'intensité de la coloration est variable, plus rouge lors des

poussées évolutives, comme l'a bien remarqué la malade III. Pour Gray et Rimington (73) ceci correspondrait à une accentuation de l'élimination urinaire des porphyrines. En dehors des poussées, la coloration peut être à peu près normale. Nous avons remarqué deux fois (cas I et III) que les urines de la nuit et du matin étaient plus colorées que celles de la journée. Pendant les périodes de rémission, les urines renferment cependant les pigments caractéristiques comme nous le montrerons pour les observations I et II, mais certainement en plus petite quantité, d'où les difficultés d'isolement.

3. - Signes associés

Nos observations se présentent comme des affections dermatologiques. Mais on peut rencontrer :

— Une hépatomégalie : retrouvée six fois sur neuf par Bolgert (9). L'éthylisme paraît généralement en cause. L'association cirrhose-porphyrie est une coïncidence. Aucun de nos trois malades n'est éthylique. Les épreuves fonctionnelles hépatiques pratiquées chez les deux premiers sont normales.

— Une sclérodermie vraie associée ou un état sclérodermiforme du visage dépendant de la porphyrie (9).

— Ce qui nous paraît le plus intéressant à retenir est l'hypersidérémie. Nous l'avons cherchée et trouvée deux fois, Bolgert huit fois sur neuf. Il doit s'agir là d'un symptôme habituel de la porphyrie; des auteurs bordelais (1) ont déjà mis en évidence il y a plus d'un an cette hypersidérémie au cours d'une porphyrie aiguë à forme abdominale et nerveuse. Cette élévation du fer sérique traduirait un défaut de synthèse de la protoporphyrine globulaire.

III. - ASPECT EVOLUTIF ET PRONOSTIC

Cette maladie évolue par poussées de plusieurs semaines, avec des phases de régression incomplète. Cependant cette sédation paraît totale pour le malade II peu atteint. Des phénomènes de photosensibilisation jouent un rôle essentiel mais n'expliquent peut-être pas tout, la porphyrie ne se présente pas comme une lucite simple. Les manifestations initiales sont apparues au printemps chez nos trois malades. Si la lumière solaire joue un rôle initial révélateur et favorisant il faut pourtant signaler l'apparition hivernale ou nocturne de certaines bulles (observations I et III). L'affection évolue de façon chronique, devenant alors plus ou moins indépendante des radiations ultra-violettes du facteur solaire (9). A côté de cela il faut citer l'influence des traumatismes. Mais malgré la photosensibilisation et les microtraumatismes, la formation des bulles et des excoriations et leurs rapports avec les porphyrines sont encore obscures (9). Une pigmentation naturelle de la peau ne confère aucune protection contre les rayons solaires chez ces malades (2).

Le pronostic de la forme cutanée de l'adulte paraît bon. Ceci est vrai en l'absence de tout symptôme viscéral de porphyrie pouvant survenir ultérieurement. Beaucoup de ces malades sont atteints depuis de nombreuses années, la maladie ne s'est pas aggravée, bien au contraire, les poussées paraissent moins fréquentes malgré l'absence de traitement (cas I). Cette forme clinique ne provoque jamais les troubles trophiques de la maladie de Günther (9).

IV. - DIAGNOSTIC CLINIQUE ET SES LIMITES

Tout diagnostic de porphyrie doit recevoir une confirmation biologique. Il faut mettre l'uroporphyrine en évidence et déterminer son isomérie, rechercher les autres pigments pyrroliques.

Mais un tableau clinique à peu près complet ou le caractère particulier d'un symptôme dermatologique permet d'envisager, si l'on est averti, le diagnostic positif. Les éléments de ce diagnostic sont l'éruption bulleuse, les excoriations, les macules atrophiques, la pigmentation, une hypertrichose, des urines rouges, les caractères évolutifs (2, 9, 12).

Diagnostic différentiel

— Avant tout le laboratoire et l'uroporphyrinurie.

— La clinique.

— L'histologie : diagnostic différentiel des lésions bulleuses. La bulle de porphyrie est si remarquablement identique, qu'on peut en faire une description générale valable permettant de la distinguer des autres affections bulleuses. L'étude la plus intéressante est celle de Bolgert et de ses collaborateurs (biopsies des bulles spontanées des mains ou des doigts). Nous rapportons les conclusions de ce auteurs (9, 12) : la bulle est toujours du type dermo-épidermique. Son plafond, rarement plissé, concave en bas ou rectiligne, est formé par l'épiderme entier fortement kératinisé. Le plancher dermique a un aspect festonné, hérissé de villosités constituées par des papilles dermiques renfermant des capillaires dilatés. Toute réaction inflammatoire fait défaut aussi bien dans les villosités que dans le derme moyen et profond. Pas de manchon inflammatoire périvasculaire ou périannexiel. La cavité de la bulle est désertique, elle paraît souvent entièrement vide ou il existe un peu de sérosité et un très discret réseau fibrineux localisé dans une région. Les éléments cellulaires de la lumière sont rares, éléments mononucléés pour la plupart (observation I). Raréfaction du réseau élastique du derme représenté par des fibres courtes. Il y a une principale exception à cette descrip-

tion : c'est la bulle infectée secondairement par des germes banaux (9).

Voici quelques éléments d'un diagnostic histologique différentiel fournis par ces mêmes auteurs : la bulle de porphyrie possède un certain degré de spécificité et peut se différencier de :

— La bulle de la maladie de Duhring-Brocq, qui possède un contenu séreux plus abondant, richement cellulaire, comportant des histiocytes, des mononucléaires, prédominance fréquente de polynucléaires avec important pourcentage d'éosinophiles. Le derme sous-jacent est toujours plus ou moins inflammatoire.

— La bulle de pemphigus de siège intradermique.

— Celle de l'érythème polymorphe bulleux, dermo-épidermique ou intramalpighienne ou sous-cornéenne, et toujours nécrose éosinophile parcellaire ou importante du corps muqueux de Malpighi avec exocytose.

— Celle de certaines lucites, très proches de l'érythème polymorphe bulleux.

— La bulle de l'eczéma bulleux à plafond corné et muqueux, dont le plancher est formé par une partie du corps muqueux en évidente spongiose.

Enfin Bolgert signala que l'aspect frangé du plancher de la bulle traduit la conservation presque intégrale des papilles dermiques et témoigne d'une fragilité cutanée certaine, caractère commun à la porphyrie et à l'épidermolyse bulleuse simple. Ainsi s'explique l'identité histologique de la bulle de ces deux affections et le diagnostic ne pourra souvent être tranché que par la recherche des porphyrines.

Au point de vue clinique et histologique la porphyrie cutanée de l'adulte est donc bien différente des formes localisées d'autres affections bulleuses : pemphigus, maladie de Duhring-Brocq, érythème polymorphe bulleux, cer-

taines lucites, dermites herpétiformes. Elle doit être encore confondue avec ces affections (9). Toute uroporphyrinurie fait défaut dans ces différentes affections (9) (3), mais il faut savoir que l'on peut trouver au cours de ces dermatoses des taux un peu élevés de la simple coproporphyrinurie (3). On ne trouve pas d'uroporphyrine dans les urines de malades atteints d'épidermolyse bulleuse (12). Nous avons examiné les urines d'un de ces malades, la coproporphyrinurie était physiologique, pas d'uroporphyrine. Bolgert arrive aux mêmes conclusions à partir de 4 cas. Nous pensons avec lui que les observations d'épidermolyse bulleuse associée à la porphyrinurie sont de véritables porphyries cutanées de l'adulte mal dégagées au point de vue nosologique. Barnes et Marshall conseillent d'examiner périodiquement les urines de ces malades douteux pour ne pas passer à côté du diagnostic de porphyrie (2). Quant à l'hydroa vacciniforme, depuis Turner (66), on admet qu'il relève une fois sur 3 de la porphyrie et que la porphyrie congénitale se traduit 9 fois sur 10 par un Hydroa de Bazin.

Les analogies avec la Pellagre ont depuis longtemps retenu l'attention, on y retrouve en effet une séméiologie cutanée, digestive et nerveuse assez semblable. Comme le signale Jausion (37), cette similitude n'est que grossière mais a permis d'envisager une hypothèse avitaminosique de l'étiologie des porphyries. On ne croit plus qu'une déviation si complète du métabolisme des porphyrines puisse se réduire à une simple avitaminose (3).

Au cours de la pellagre, il peut y avoir une élimination exagérée de coproporphyrine, mais pas d'uroporphyrine. La pellagre n'est jamais une porphyrie essentielle, elle entre quelquefois dans l'étiologie des porphyrinuries symptomatiques (8, 31).

V. - FACTEURS ETIOLOGIQUES PARTICULIERS

La porphyrie cutanée de l'adulte est toujours d'apparition tardive pour Bolgert (9). A ce point de vue, l'observation III présente un caractère un peu exceptionnel (21 ans). La prédominance masculine est admise. Les malades (cas I et II) ont souvent des professions qui les exposent largement à l'influence solaire, la malade de l'observation III habite la campagne.

Les premiers cas publiés portent le nom de porphyrie congénitale à révélation tardive (12). Bolgert (9) ne croit plus maintenant à une origine congénitale car :

1° Les urines sont claires avant le début de l'affection.

2° Possibilité de poussées régressives.

3° Aucun antécédent familial et héréditaire n'a pu être trouvé.

Nous avons recherché les porphyrines dans les urines de la mère, du père, et des deux frères du malade I. Ces recherches sont restées négatives.

La maladie observée semble apparemment acquise, d'ailleurs le facteur constitutionnel sur lequel Günther a insisté n'apparaît pas nettement chez ces malades. La syphilis n'est jamais en cause, l'éthylisme n'est qu'une coïncidence défavorable, les lésions hépatiques ne sont pas la règle (9).

La pathogénie est obscure, nous en dirons quelques mots plus loin en envisageant la maladie porphyrique dans son ensemble.

LES AUTRES FORMES CLINIQUES DE PORPHYRIE

La fréquence relative et les caractères cliniques de la porphyrie cutanée de l'adulte (forme strictement dermatologique) incitent à la considérer comme une forme distincte (9). Pour s'en persuader il est nécessaire d'évoquer l'ensemble des phénomènes pathologiques groupés sous le nom de porphyrie essentielle ainsi que certaines étiologies des porphyrinuries symptomatiques.

I. - PORPHYRIES ESSENTIELLES

1. - La porphyrie congénitale ou maladie de Günther

Nous essayerons brièvement de dégager ce qui la différencie de la forme apparemment acquise de l'adulte. C'est la moins fréquente des formes cliniques de porphyrie cutanée. Le travail classique de Günther ne signale que 13 observations. Il faut citer les travaux de Turner et Obermayer (66), Dunsky, Freeman et Gibson (25) et les trois belles observations de Bolgert, Canivet et Le Sourd (11) récemment publiées.

On insiste sur le caractère familial de l'affection, les trois petits malades de Bolgert sont les 5e, 6e et 9e enfants d'une fratrie de 10 enfants. La maladie se manifeste dès le jeune âge, à la naissance parfois, elle prédomine dans le sexe masculin et elle se transmet suivant un caractère mendélien récessif. Günther a parlé d'un terrain, d'une prédisposition. Le rôle de la lumière dans le déterminisme de cette maladie paraît aussi caractéristique que le facteur familial de l'affection. Les accidents cliniques apparaissent

parfois dès le premier contact de l'enfant avec la lumière riche en rayons ultra-violets. Le rôle des traumatismes locaux légers a été signalé quelquefois (3).

Cliniquement la maladie de Günther se caractérise par un syndrome cutané de photosensibilisation à type d'hydroa vacciniforme de Bazin ou d'épidermolyse bulleuse. L'éruption bulleuse semble plus extensible que chez l'adulte. La pigmentation est à peu près constante, teint bistre non uniforme, siégeant sur les parties exposées aux rayons solaires. L'hyperpilosité est souvent plus nette que chez l'adulte. Les cheveux s'implantent très bas au niveau du front, les sourcils sont fournis, cils très longs, barbe naissante. On a signalé le changement de coloration de la chevelure : cheveux blonds devenant châtain foncé (11).

L'érythrodontie de la première et deuxième dentition est fréquente et se traduit par la fluorescence rouge des dents en lumière ultra-violette. L'atrophie unguéale a été signalée (11), les muqueuses même sont atteintes sous la forme de plaques rouges ou pigmentées sur la muqueuse buccale (35).

Moins classiques sont les éruptions revêtant des formes d'eczéma, d'urticaire solaire, d'érythème multiforme, de prurigo estival, de xéroderma pigmentosum. L'aspect sclérodermiforme des mains, l'hyperkératose des paumes, des lésions pseudochéloïdiennes ont été observées (11).

Nous ignorons d'ailleurs les rapports qui unissent ces lésions et la porphyrinurie. Il faut attirer l'attention sur le fait que certains symptômes : pigmentation, hyperpilosité avec alopécie secondaire, kystes épidermiques, peaux sèches, rôle provocateur du traumastisme dans la formation des bulles, atrophie unguéale, s'observent dans les épidermolyses bulleuses dystrophiques (11). C'est pour cette raison qu'on a soulevé le problème de leurs rapports avec la porphyrie cutanée. Nous avons vu, à propos de la

dermatose porphyrique bulleuse de l'adulte, que si certains symptômes sont superposables, toutes les épidermolyses bulleuses sont loin d'être des porphyries.

En l'état actuel de nos connaissances, c'est le laboratoire qui tranche le diagnostic.

Les urines, dans la maladie de Günther, sont en effet très foncées, rouges noirâtres, traduisant une forte élimination de pigments pyrroliques. La coproporphyrinurie est élevée. L'uroporphyrine I est abondante et caractérise biologiquement cette affection. Le porphobilinogène est toujours absent. Ce syndrome urinaire est quasi permanent (3), il peut être le premier signe de la maladie, il n'a jamais ce caractère discret et fugace qui s'observe au cours de certaines porphyries cutanées de l'adulte.

Au point de vue général, le système nerveux périphérique et central est normal, pas d'élément d'atteinte viscérale, absence de retard psychomoteur mais parfois chétivisme modéré de ces enfants (11). L'hépatomégalie est rare, les épreuves fonctionnelles hépatiques sont rarement mauvaises. L'appareil rénal est en bon état. Si la formule sanguine est le plus souvent normale, on peut trouver de la polyglobulie (Günther); l'anémie est exceptionnelle, la résistance globulaire normale, tout ceci plaidant contre l'origine hématogène du pigment urinaire. Des formes sévères ont cependant présenté une anémie avec splénomégalie, c'est le fameux cas Pétry (véritable source de porphyrines pour Fisher). L'évolution est chronique avec des poussées estivales. Mais, contrairement à la forme de l'adulte, il s'ajoute ici un élément d'extrême gravité. A la longue, les accidents cutanés peuvent aboutir à de véritables mutilations évoquant par exemple les troubles trophiques de la syringomyélie ou de la lèpre (2). Les récidives incessantes donnent lieu à de grandes atrophies cicatricielles avec mutilation des narines, des pavillons des oreilles, des extrémités digitales, sclérose des plans

sous-cutanés, des articulations, atteinte des cartilages et des os (3). L'atteinte de la région oculaire par le processus d'atrophie cicatricielle donne lieu à des séquelles redoutables : cicatrice cornéenne pouvant entraîner la perte de la vision. Au niveau des mains on a noté (Bolgert) des altérations de type intermédiaire entre sclérodactylie et le rhumatisme. J. Gay Prieto et ses collaborateurs (33) rapportent un cas où les manifestations cutanées deviennent plus intenses et ininterrompues malgré une thérapeutique de protection contre les rayons solaires. Pour d'autres auteurs la photosensibilité s'épuiserait malgré une élimination anormalement élevée de porphyrine (3), les symptômes cutanés disparaissent mais les séquelles font de ces malades de grands infirmes. Ils dépassent rarement l'âge moyen de la vie et meurent souvent au cours d'affections intercurrentes, toute thérapeutique restant illusoire.

2. - La porphyrie aiguë intermittente

Nous ne rappellerons ici que les traits essentiels de cette affection qui a fait l'objet de nombreuses études. L'important travail de Waldenström comporte plus de 100 observations (67 et 68).

Elle est plus fréquente que les formes strictement cutanées et apparaît à l'âge adulte. Plus fréquente chez la femme, surtout dans les pays nordiques (Waldenström), mais on en signale un peu partout. Elle se développe spontanément en apparence, sur un terrain prédisposé et se transmet suivant un caractère mendélien dominant. L'affection procède par attaques et se traduit cliniquement par des signes abdominaux et neurologiques, à l'exclusion de toute éruption bulleuse en général. Le nom de porphyrie aiguë intermittente rend compte de son évolution.

Chaque poussée met en jeu le pronostic vital (plus de 60 % de mortalité dans les formes nerveuses). Il faut distinguer avec Barnes et Marshall (2) :

a) Des formes latentes. La maladie est révélée cliniquement après absorption de pyramidon, nitrobenzol, sulfamides, sulfonal, trional, gardénal. Il faut les distinguer des porphyrinuries toxiques (Waldenström) par l'uroporphyrinurie.

b) Des formes abdominales, sans paralysies.

c) Des formes nerveuses avec paralysies sans syndrome abdominal.

d) La porphyrie aiguë classique avec paralysies et syndrome abdominal.

e) Des formes comateuses.

Nous allons dire quelques mots sur les divers aspects cliniques de cette maladie et nous renvoyons le lecteurs désireux de plus amples précisions à la thèse de Laplesle (40) comportant une importante bibliographie.

1° *Manifestations abdominales.* — Crises abdominales aiguës, à début brutal, caractérisées par de la douleur, soit localisée soit diffuse, continue ou intermittente, et par des vomissements et de la constipation. Habituellement le ventre est souple, il est météorisé ou rétracté. La localisation de la douleur est variable, épigastrique le plus souvent. L'arrêt des selles et des gaz est absolu pendant la crise. Le malade est agité et non sidéré par sa douleur comme on le voit au cours des véritables drames abdominaux, car il s'ajoute ici un élément névropathique. Les vomissements sont abondants, alimentaires puis bilieux, pouvant déterminer une hyperazotémie par perte de chlore. On observe assez souvent une fièvre légère avec tachycardie et hypertension artérielle. Oligurie. La radiologie montre une succession de zones spasmées et de zones

dilatées. Il y a des formes frustes, des formes diarrhéïques. Les crises douloureuses peuvent durer de quelques heures à plusieurs semaines, se terminer par la mort ou se reproduire à intervalles de plus en plus rapprochés. Entre temps la rémission est pratiquement complète. Les erreurs de diagnostic avec intervention chirurgicale sont fréquentes.

2° *Manifestations neuro-psychiques.* — Le syndrome nerveux est variable d'un cas à l'autre (3 et 40).

Il peut simuler les affections les plus diverses :

Le malade accuse parfois des paresthésies, suivies rapidement par des paralysies des membres avec délire, hallucinations, crises épileptiformes et coma terminal.

Parfois tableau de polynévrites tantôt fixées, tantôt en marche ascendante, réalisant un syndrome de Landry avec mort au milieu des phénomènes bulbaires. Les paralysies peuvent également suivre une marche descendante. Parfois tableau d'encéphalité aiguë, avec myoclonie, paralysies oculaires. Amblyopie, amaurose transitoire. On peut rencontrer du ptosis, de la paralysie faciale, tous les autres nerfs crâniens peuvent être intéressés.

Il y a des formes paraplégiques ou hémiplégiques avec ou sans coma. L'étendue des paralysies est très variable. Amyotrophie quasi constante.

Les troubles psychiques sont polymorphes. Dépression mélancolique anxieuse. Agitation maniaque avec délire continu, troubles névropathiques divers, état confusionnel.

Parfois syndrome de Korsakoff typique.

Les attaques paralytiques, lorsqu'elles ne se terminent pas par la mort, régressent de façon irrégulière entre les crises, laissant peu de séquelles. Les psychoses porphyriques peuvent également guérir.

3° *Manifestations cardio-vasculaires.* — Tachycardie avec fièvre modérée, hypertension artérielle s'accompa-

gnant de spasmes des artères cérébrales. Des hémorragies viscérales diverses ont été décrites (Waldenström). Voir également la thèse de Rault (52).

1° *Le syndrome biologique.* — Au point de vue sanguin il y a quelquefois polyglobulie avec hyperleucocytose au moment des attaques. L'augmentation du fer sérique au moment des crises et sa diminution au moment de la convalescence ont été observées dans un cas publié à Bordeaux en 1952 (1).

— Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont assez souvent perturbées dans cette maladie (40).

— Emission d'urine rouge au moment des crises ou brunissement après exposition à la lumière. La recherche du porphobilinogène est positive. Coproporphyrine et uroporphyrine III caractérisant la maladie. Mais on a décrit dans la littérature d'authentiques porphyries aiguës avec signes biologiques frustes, sans uroporphyrinurie. Ces observations restent rares (1, 5). Le pronostic serait meilleur (Watson; 70, 71, 72).

5° *Les signes cutanés et la question de l'association des formes cliniques.* — Les accidents de photosensibilisation font en règle défaut dans cette maladie. Mais Waldenström a pu signaler chez quelques malades une hyperpigmentation et une hypertrichose. Il existe d'ailleurs une forme rarissime de porphyrie décrite par Waldenström sous le terme de porphyrie cutanée tardive, correspondant à la porphyrie chronique de Günther et qui comporte :

1° Un début tardif à l'âge adulte.

2° Alternance ou dissociation d'un syndrome cutané de photosensibilisation et d'un syndrome abdominal habituellement subaigu, parfois mortel.

3° Présence de porphobilinogène dans les urines, à la période terminale de la maladie.

Ces faits traduisent bien l'unicité de la porphyrie essentielle.

Il importe pourtant, à notre avis, de séparer nettement la porphyrie cutanée tardive de la porphyrie cutanée de l'adulte (forme strictement dermatologique) qui fait l'objet de cette étude, car le pronostic est différent.

Le tableau clinique de nos malades pourrait évidemment se compliquer dans l'avenir, de quelques manifestations aiguës. Nous ne le pensons pas. Certaines de ces porphyries de l'adulte évoluent depuis plusieurs années, elles restent uniquement cutanées et tendent plutôt à la régression. Presque vingt ans après le début de l'affection, Miles et Rimington (54) étudièrent les urines d'un malade qui ne présentait aucun symptôme aigu.

En réalité, le terme de porphyrie cutanée tardive de Waldenström s'applique fort mal à ces formes mixtes que nous n'avons pas signalées dans notre classification. Nous les considérons comme des formes cliniques de la porphyrie aiguë. La porphyrie cutanée pure de l'adulte mérite mieux d'être individualisée.

II. - LES PORPHYRINURIES SYMPTOMATIQUES

Notre but est de citer certaines affections dermatologiques s'accompagnant de porphyrinurie. Or ces affections ne sont pas des porphyries cutanées. Pourquoi ?

1° Sur le plan de la clinique, ces états pathologiques ne présentent pas les symptômes cliniques qui caractérisent les porphyries (3).

2° Au point de vue biologique, les perturbations métaboliques concernent surtout les coproporphyrines I et III et la protoporphyrine III, tandis que les uroporphyrines font en général défaut dans les humeurs (3).

3° Les porphyrinuries disparaissent avec la cause qui les a provoquées (3).

Mais au cours des états pathologiques les plus divers, on peut observer de la porphyrinurie. Souvent modérée, elle peut être considérable dans certaines intoxications (sulfonal, plomb). Le plus souvent, elle n'apporte aucun élément important au clinicien. Pouvant accompagner un état fébrile quelconque, une atteinte hépatique même légère, elle ne constitue souvent qu'un symptôme mineur.

Coproporphynurie au cours de pneumonies, d'abcès du poumon, de la tuberculose (3), de certaines affections mentales (psychose de Korsakoff). Accompagnant les maladies hépatobiliaires. Pour Franke une porphyrinurie élevée serait un excellent signe d'insuffisance hépatique (29).

Les affections hématologiques (anémie pernicieuse, anémie ferriprive, ictère hémolytique) (31).

Les états toxiques dûs au plomb (signe d'alarme dans la prévention du saturnisme). Les intoxications par le sulfonal, le trional, l'intoxication sulfamidique, l'intoxication alcoolique (3 et 31).

Dans les avitaminoses : l'élimination exagérée de coproporphyrines au cours de la pellagre a été signalée par de nombreux auteurs, aussi bien dans les pellagres endémiques qu'alcooliques. On a voulu expliquer ainsi la photosensibilité cutanée de ces malades (2). Cette hyperporphyrinurie réagirait à la vitamine PP. Mais ce n'est pas un signe constant de la pellagre. Pour Rimington et Leitner (55), lorsqu'elle existe, elle serait déterminée par l'atteinte du parenchyme hépatique.

La porphyrie essentielle se traduit souvent par des éruptions cutanées à type d'hydroa vacciniforme. Ce fait a suscité des recherches nombreuses sur le rapport entre les porphyrines et l'hydroa vacciniforme.

Mathews (71) n'a trouvé que dans 22 cas sur 32 une hyperporphyrinurie. Pour Jausion (37), les porphyrines

ne jouent donc pas un rôle exclusif dans le déterminisme de l'hydroa.

Dans les lupus érythémateux, Dobriner et Rhoads ont trouvé 1 fois sur 4 une porphyrinurie élevée.

L'épidermolyse bulleuse peut présenter une élimination exagérée des porphyrines (Cerutti, 2 cas sur 5). Nous avons personnellement examiné les urines d'un cas d'épidermolyse bulleuse, la coproporphyrinurie était normale.

On a pu signaler des hyperporphyrinuries au cours d'eczéma, de xéroderma pigmentosum, de dermatite des prés, dans un cas de mélanose de guerre (maladie de Riehl), dans les brûlures, les dermatites arsénicales, le pemphigus, l'urticaire solaire, dans le pityriasis rosé (31).

Nous conclurons en citant ces lignes de Bénard et Gajdos (3) : « Les troubles du métabolisme porphyrique accompagnent parfois les affections cutanées de nature les plus diverses. L'action photosensibilisante de ces pigments joue quelquefois un rôle indéniable dans le déterminisme des éruptions mais dans la majorité des cas, l'existence d'une porphyrinurie élevée n'autorise aucune déduction étiologique ou pathogénique ».

DEUXIEME PARTIE

ETUDE BIOCHIMIQUE DU SYNDROME URINAIRE DES PORPHYRIES

Nous avons déjà signalé l'œuvre considérable de Fisher qui s'attacha à l'étude biochimique des porphyrines. Waldenström montra l'intérêt de l'étude biologique du syndrome urinaire au cours des porphyries. Malgré les travaux de ces auteurs, on constate que si les descriptions cliniques des porphyries essentielles sont nombreuses, elles furent rarement le prétexte d'une étude biologique complète. A l'étranger, des auteurs comme Grinstein, Watson, Rimington, Miles, etc... orientent leurs travaux vers l'isolement et l'identification précise des porphyrines urinaires, et depuis quelques années les publications étrangères comprennent presque toutes un diagnostic biochimique détaillé. En France, Gajdos, Bénard, Fallot et Canivet reprirent la question. De nouvelles connaissances et des progrès considérables ont été acquis, depuis une dizaine d'années, grâce au perfectionnement de techniques telles que la spectrophotométrie, la chromatographie sur colonne et surtout par l'emploi de la chromatographie sur papier (4).

LES PORPHYRINES URINAIRES : INTERET DE LEUR ETUDE

I. - LES PORPHYRINES DANS L'URINE

Les urines normales de 24 heures contiennent 20 à 100 γ de coproporphyrines appartenant à l'isomérie I et III. Au cours de très nombreux états pathologiques, on peut observer d'importantes modifications du métabolisme des porphyrines; il s'agit là de coproporphyrinuries symptomatiques comme nous l'avons dit au chapitre de la clinique. S'opposant à cela, l'uroporphyrine a été longtemps considérée chez l'homme comme un pigment pathologique décelable dans l'urine et caractérisant les porphyries essentielles.

Il est facile, dès lors, de comprendre l'intérêt d'une identification biochimique des porphyrines urinaires. Devant un tableau clinique imprécis éveillant le diagnostic de porphyrie essentielle, on ne pourra se contenter de la présence de coproporphyrines urinaires pour affirmer le diagnostic, il faudra s'efforcer d'isoler, d'identifier toutes les porphyrines de l'urine, en particulier l'uroporphyrine.

Mais le problème est encore plus complexe :

Depuis Fisher (27) et Waldenström (67) il était classique d'opposer au dualisme clinique des porphyries essentielles une divergence biochimique.

— *Porphyrie aiguë :* Excrétion urinaire d'uroporphyrine III et élimination constante d'un chromogène : le porphobilinogène.

— *Porphyrie congésitale ou maladie de Günther :* Présence dans les urines de l'isomère I et absence du chromogène.

Ce schéma, vrai dans l'ensemble, n'est pourtant pas rigoureux. Rimington (53) a signalé récemment l'excrétion

urinaire de traces d'uroporphyrine à l'état physiologique. On a publié des cas authentiques de porphyries aiguës à syndrome biologique fruste, c'est-à-dire sans mise en évidence d'uroporphyrine urinaire et de porphobilinogène (5) (1). Turner (64, 65) a signalé quelques cas de porphyries aiguës avec élimination d'uroporphyrine I. On connaît plusieurs observations récentes de porphyrie cutanée de l'adulte avec élimination d'uroporphyrine I et III avec parfois un net avantage pour cette dernière. Grinstein et Watson (34) n'admettent plus l'existence d'uroporphyrine III en se basant sur le fait que la porphyrine de Waldenström ne serait qu'un mélange d'uroporphyrine I et d'une porphyrine à sept carboxyles. Nicholas et Rimington (47) affirmant l'entité de l'uroporphyrine III considèrent cependant la porphyrine de Waldenström comme un mélange équimoléculaire d'uroporphyrine I et III. Rimington et Miles (54) trouvent dans la porphyrie cutanée, à côté de l'uroporphyrine I, une autre porphyrine à huit groupements carboxyliques et donnant par décarboxylation de la coproporphyrine I et III. Ces mêmes auteurs montrent par la chromatographie sur papier que les porphyrines urinaires de ces malades sont plus nombreuses qu'on le croyait : on peut trouver dans ces urines, à côté de la coproporphyrine (4 carboxyles) et de l'uroporphyrine (8 carboxyles) des porphyrines à deux, trois, cinq, six ou sept groupements carboxyliques.

II. - LES PORPHYRINES DANS LES AUTRES MILIEUX BIOLOGIQUES

A l'état physiologique

1° *Dans les matières fécales.* — 150 à 400 γ de porphyrines sont éliminées par jour, elles sont représentées par la coproporphyrine I et un peu de proto, méso et deutéro-

porphyrine. Une partie de ces pigments provient de la synthèse microbienne intestinale.

2° *Dans la bile humaine.* — 10 à 60 γ de coproporphyrines et des traces de mésoporphyrine.

3° *Dans le sérum sanguin.* — D'après Fisher et Zerweck (28) il y aurait des traces de coproporphyrine. On a infirmé cette observation.

4° *Dans les globules rouges périphériques.* — Pour 100 cc. d'érythrocytes il y a 1 à 2 γ de coproporphyrine et 20 à 40 γ de protoporphyrine libre appartenant à la même isomérie que la protoporphyrine hémoglobinique. Ces hématies renfermant la protoporphyrine libre sont fluorescentes en lumière ultra-violette, ce sont des éléments relativement jeunes mais distincts cependant des réticulocytes.

A l'état pathologique

Au cours des porphyries, il pourrait être intéressant d'extraire et d'identifier les porphyrines fécales et sanguines. Ces pigments existent en plus grande quantité, on a signalé la présence d'uroporphyrine et porphyrines à 2, 5, 6 et 7 carboxyles dans les matières fécales de malades atteints de porphyrie cutanée (9). Mais ces recherches sont rares, elles n'apportent pas d'éléments nouveaux pour le diagnostic, elles ont permis pourtant de mieux connaître la biosynthèse de ces pigments et leur métabolisme : c'est là leur intérêt.

L'étude du syndrome biologique de notre observation I de porphyrie cutanée n'a porté que sur les porphyrines éliminées dans l'urine.

PRINCIPES D'ISOLEMENT, D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE DES PORPHYRINES URINAIRES

I. - ISOLEMENT ET SEPARATION DES DIFFERENTS PIGMENTS

L'isolement de ces pigments est une tâche délicate à cause de la coexistence de plusieurs variétés de porphyrines et de la présence d'autres substances colorées. Il est encore plus difficile de distinguer l'isomérie I et III de ces substances.

Pour isoler les porphyrines on peut faire appel :

1. - Aux différences de leur solubilité dans certains solvants organiques et inorganiques

a) L'urine est épuisée d'abord par l'éther qui entraîne les coproporphyrines. On ajuste le pH et on fait passer dans l'acétate d'éthyle l'uroporphyrine III. L'uroporphyrine I insoluble dans les solvants organiques peut être isolée de l'urine restante (acidifiée davantage) par précipitation au moyen d'acide acétique concentré.

Cette technique a l'inconvénient de nécessiter d'assez fortes quantités de solvants et les purifications chromatographiques sur colonne constituent maintenant un procédé de séparation plus commode et plus sûr (26).

b) On peut faire appel à la différence de solubilité des porphyrines dans l'acide chlorhydrique et réaliser une extraction fractionnée par cette méthode (4).

2. - La chromatographie sur colonne

Cette méthode a été particulièrement étudiée par Nicholas (48) : elle est très largement employée et se montre indispensable pour isoler et purifier les porphyrines. En

effet la chromatographie a montré que le fait d'obtenir une porphyrine à l'état cristallisé n'est pas en lui-même un indice de pureté. Les cristaux contiennent presque toujours au moins une substance étrangère et plusieurs variétés de porphyrines.

La chromatographie sur colonne nécessite l'estérification préalable des porphyrines. On soumet donc soit un extrait complexe (extrait éthéré renfermant plusieurs porphyrines), soit le milieu biologique à l'action de l'alcool méthylique saturé d'acide chlorhydrique gazeux.

Les chromatographies réalisées pour étudier les porphyrines du malade de l'observation I utilisèrent les adsorbants, les solvants et les éluants indiqués par Nicholas dans ses schémas (18) :

On peut utiliser comme adsorbant l'oxyde d'aluminium, l'oxyde de magnésium, le carbonate de magnésium, le carbonate de calcium.

Pour éluer les porphyrines adsorbées sur la colonne on peut employer l'éther, le benzène, le chloroforme, l'alcool méthylique, l'éther de pétrole. En général, les esters de porphyrines sont élués dans un ordre inverse au nombre de leurs groupements carboxyliques. Les porphyrines dicarboxyliques (proto-méso-deutéroporphyrines) quittent donc la colonne les premières, les uroporphyrines les dernières.

Dans la chromatogrophie sur colonne d'oxyde de magnésium ou de carbonate de magnésium c'est l'ester d'uroporphyrine qui est élué le plus rapidement, d'où l'intérêt de ces adsorbants pour l'étude des porphyries dont le pigment le plus intéressant est l'uroporphyrine.

Cette technique a permis, à l'aide d'adsorbants et de solvants particuliers d'obtenir la séparation des diverses porphyrines dicarboxyliques (18). On a cru longtemps que l'uroporphyrine n'était pas éliminée, au cours des porphy-

ries, avec les matières fécales. Or Schwartz et Watson (58) l'ont isolée des fèces dans 4 cas de porphyrie grâce à la chromatographie sur colonne.

3. - La chromatographie sur papier

Cette méthode a apporté de nouvelles possibilités de séparation des porphyrines d'autant plus importantes qu'elle permet d'analyser des quantités infimes d'un mélange de porphyrines. La technique a été bien étudiée par Nicholas et Rimington (45) (46) :

Les porphyrines sont extraites de l'urine ou des matières fécales par les procédés habituels. Les porphyrines doivent se trouver sous une forme non estérifiée pour la chromatographie sur papier, car les esters des différentes porphyrines se déplacent avec la même rapidité. Comme la chromatographie sur papier est généralement précédée par une purification chromatographique sur colonne, les esters de porphyrine doivent être hydrolysés par l'acide chlorhydrique 7 N pendant 36 heures à la température de la pièce. L'acide est éliminé par dessication dans le vide sur potasse et le résidu est dissout dans l'ammoniaque 2 N.

La chromatographie sur papier filtre Whatman n° 1 est réalisée en employant un système lutidine-eau. Le matériel à chromatographier est placé à 6 cm. du bord de la bande de papier filtre de dimension 35 × 6 cm. On a intérêt à placer un mélange de porphyrines connues, servant de témoin, à la même hauteur. L'extrémité supérieure du papier plonge dans un récipient renfermant de la lutidine saturée d'eau (c'est un mélange de 2 : 4 et 2 : 5 diméthylpyridines et d'eau) aux fins d'une chromatographie descendante. Le tout est disposé dans une étuve saturée de vapeur de lutidine et il faut une température constante. Les résultats sont bons pour des températures choisies entre 18° et 25° et en opérant à l'abri de la lumière. Sur

le papier on constate la séparation des différentes porphyrines en reconnaissant des taches faiblement colorées. Elles donnent sous la lumière ultra-violette une belle fluorescence rouge. La position de ces taches détermine un coefficient. Le coefficient Rf est le rapport de la distance parcourue par la substance dissoute à la distance parcourue par le solvant.

Nicholas et Rimington ont montré que la valeur des Rf des porphyrines libres était inversement proportionnelle au nombre des groupements carboxyliques dans la molécule de porphyrine. La « tache » de la protoporphyrine avance donc plus vite que celle de la coproporphyrine et celle de l'uroporphyrine est la plus lente. Les porphyrines dicarboxyliques progressent ensemble.

Porphyrine	Nombre de carboxyles	Rf
Uroporphyrine	8	0,3
Coproporphyrine	4	0,6
Protoporphyrine	2	0,8
Deutéroporphyrine	2	0,8
Mésoporphyrine	2	0,8
Hématoporphyrine	2	0,8
Tous les esters	0	1,0

Relation entre le Rf et le nombre de groupements carboxyliques d'après Nicholas et Rimington (1945).

Ces Rf sont déterminés à la température de 19° par chromatographie en employant un système lutidine-eau en présence de vapeurs ammoniacales (46).

Dans un autre travail ces mêmes auteurs (45) disent avoir obtenu de meilleurs résultats dans une atmosphère de lutidine et d'eau seulement, à saturation et à la température de 21°.

Ils notent que la température et la proportion d'eau influent sur la valeur du coefficient Rf, mais ce dernier

reste toujours en relation linéaire avec le nombre de groupements carboxyliques.

Il sera donc toujours possible de déterminer par l'analyse chromatographique d'un mélange de porphyrines et avec l'aide d'un graphique la classe des diverses porphyrines du mélange. Nous avons déjà signalé que cette méthode a permis d'isoler des pigments nouveaux possédant 3, 5, 6 et 7 groupements carboxyliques.

Nicholas et Rimington (45) étudient ainsi trois cas de porphyrie cutanée tardive de l'adulte, ils trouvent :

— Dans un premier cas, à côté de la coproporphyrine (4 carboxyles) des porphyrines à 3 et 6 carboxyles, pas d'uroporphyrine (8 carboxyles).

— Dans un deuxième cas, des porphyrines à 2, 3, 4, 5, 7 et 8 carboxyles.

— Dans le dernier cas, trois porphyrines à 6, 7, et 8 carboxyles.

Les porphyrines urinaires du malade I furent le prétexte de nombreuses analyses chromatographiques sur papier. La technique suivie fut celle des auteurs anglais, mais les chromatographies furent ascendantes.

II. - IDENTIFICATION

L'identification exacte des porphyrines est difficile.

1° *Les bandes d'absorption* du spectre de leur solution sont trop semblables pour permettre une analyse qualitative exacte. Voici, par exemple, la position des bandes d'absorption des solutions chlorhydriques des trois porphyrines les plus courantes :

Coproporphyrine	594 mμ	551 mμ	401 mμ
Uroporphyrine	597 mμ	554 mμ	405 mμ
Protoporphyrine	602 mμ	557 mμ	409 mμ

Les troisièmes sommets situés aux environs de 400 mμ, correspondant à la bande de Soret, sont très élevés (31).

Les isomères I et III de la même porphyrine donnent des spectres identiques.

2° *Les points de fusion des esters méthyliques des porphyrines.* — Pour distinguer les types isomériques, le procédé le plus exact est la détermination du point de fusion. Il permet également de juger de leur pureté.

Les prophyrines elles-mêmes ne possèdent pas un point de fusion bien nettement défini. On les transforme, par l'action de l'alcool méthylique et l'acide chlorhydrique gazeux, en leurs esters. La cristallisation des esters méthyliques en vue de l'établissement de leur point de fusion est un procédé long et laborieux dont nous verrons le détail à propos de l'étude des porphyrines de notre observation I. Cette méthode nécessite également l'isolement des porphyrines en quantité assez importante. Les points de fusion des esters méthyliques des porphyrines les plus importantes sont les suivants :

Protoporphyrine	228°
Coproporphyrine I	252°
Coproporphyrine III	135°
et après refroidissement et nouveau chauffage : nouveau point de fusion à...	170°
Uroporphyrine I	293°
Uroporphyrine III	264°

Conclusion

L'isolement et l'identification des porphyrines mettent à profit toute une série de techniques. On les combine lorsqu'il s'agit d'étudier des urines de sujets atteints de porphyrie.

III. - DOSAGE

Les méthodes seront décrites directement à propos du dosage des porphyrines urinaires de l'observation I.

ETUDE DES PORPHYRINES EXCRÉTÉES DANS L'URINE DU MALADE DE L'OBSERVATION I

Nous voulons au préalable remercier M. le Docteur Ch. Dulong de Rosnay et Mlle D. Hauchecorne qui, au laboratoire de la Caisse régionale de Sécurité sociale de la Gironde et au laboratoire hospitalier Pellegrin-Tondu nous aidèrent à réaliser ce travail.

Différents échantillons d'urine, recueillis durant les mois de mars, avril 1953, furent étudiés. Le malade n'était pas cliniquement en poussée. Les urines sont plus foncées que normalement, légèrement acajou, mais à cette époque leur coloration n'a pas éveillé l'attention du sujet.

I. - EXAMEN DES URINES EN LUMIERE ULTRA-VIOLETTE

A l'examen direct, ces urines présentent une fluorescence rouge en lumière de Wood. Ce fait est assez rare et mérite d'être signalé.

II. - EXAMEN DU SPECTRE D'ABSORPTION DE L'URINE

Cet examen permet en général d'attribuer la couleur rouge de l'urine aux porphyrines. Il est important pour un diagnostic rapide. Sans addition de réactif, on voit les quatre bandes du spectre des porphyrines alcalines. Mais

les porphyrines peuvent s'éliminer dans les urines sous forme d'un complexe métallique (zincique) et les urines présentent alors deux bandes d'absorption situées aux mêmes longueurs d'onde que les bandes de l'oxyhémoglobine. L'adjonction de quelques gouttes d'un acide minéral à 100 cc. d'urine lève le doute en faisant apparaître le spectre des porphyrines acides. Günther élimine le diagnostic de porphyrie si l'examen spectroscopique effectué sous une épaisseur de dix centimètres ne décèle pas les bandes caractéristiques.

L'examen spectroscopique des urines du malade a été pratiqué avec un spectroscope de poche : il a permis de déceler les quatre bandes caractéristiques de ces pigments.

III. - RECHERCHE DU PORPHOBILINOGENE

Au cours de certaines porphyries aiguës, les urines donnent avec le réactif d'Ehrlich (diméthyl-para-amino-benzaldéhyde) une coloration rouge semblable à celle qu'on obtient avec des urines renfermant de l'urobilinogène et le même réactif. Mais le complexe aldéhydique de ce dernier chromogène montre deux bandes d'absorption dans le vert et peut être extrait par le chloroforme, le même complexe du nouveau chromogène ne présente qu'une bande d'absorption et ne passe pas dans le chloroforme. Sachs (56) a noté que les urines renfermant le nouveau composé deviennent plus foncées sous l'action de la lumière et ne réagissent plus avec le réactif d'Ehrlich. A plusieurs reprises, sur différents échantillons d'urines récemment émises, la recherche du chromogène a été ainsi pratiquée. La réaction a toujours été négative. Ceci concorde bien avec les observations de Bolgert (9), de Rimington et Miles (54) : dans la porphyrie cutanée de l'adulte, jamais le chromogène n'a été mis en évidence.

IV. - DOSAGE QUANTITATIF

Lorsqu'il s'agit de quantités élevées de porphyrines dans les urines, les matières fécales ou dans les tissus, on peut procéder au dosage par pesée après isolement, estérification et cristallisation. Mais le plus souvent on fait appel soit à la fluorimétrie soit à la spectroscopie. Ce dernier procédé a été employé ici.

En effet, les bandes de Soret aux environs de 400 mμ sont particulièrement intenses. Ce caractère permet de doser après leur isolement de petites quantités de pigment lorsqu'on dispose d'un spectrophotomètre suffisamment sensible (spectrophotomètre de Beckman par exemple) (31).

A. - Méthode d'isolement des porphyrines pour dosage spectrophotométrique

1° *Isolement des uroporphyrines.* — La méthode est basée sur la solubilité de l'isomère III dans l'acétate d'éthyle et l'insolubilité de l'isomère I dans les solvants organiques. La méthode suivie fut celle de Sweinsson, Rimington et Barnes (rapportée par Gajdos) (31) :

— 10 cc. d'urines sont additionnés de 10 cc. d'acide chlorhydrique N/2 et chauffés pendant vingt minutes pour transformer le cas échéant le porphobilinogène en uroporphyrine. On ajoute ensuite à 1 cc. d'urines traitées 1 cc. d'une solution de chlorure de calcuim à 3 % et 3 cc. de soude normale. Le précipité de phosphate de calcium formé entraîne la totalité des uroporphyrines. On centrifuge on lave le précipité d'abord avec la soude N/10, puis à l'eau et on le dissout finalement dans 10 cc. d'acide chlorhydrique N/2. La densité optique de cette solution est établie dans l'appareil de Beckman sur les longueurs

d'ondes : 430, 405, 380 mμ (405 mμ correspondant à la situation de la bande de Soret à sommet très élevé des uroporphyrines - Voir figure).

a) La quantité d'uroporphyrines totales (isomères I et III) par litre d'urine est donnée par la formule suivante (31) :

$$P\,(mg) = \frac{2\,D\,405 - (D\,430 + D\,380) \times 20}{1{,}844}$$

(D = densité optique)

b) Pour doser l'uroporphyrine III on procède à la précipation des uroporphyrines et au lavage du précipité exactement comme dans la technique précédente, mais on reprend le précipité non par l'acide chlorhydrique mais par une solution de tampon citraté à pH = 3,2. On extrait l'uroporphyrine III de cette solution par l'acétate d'éthyle, et de ce dernier solvant par 10 cc. d'acide chlorhydrique N/2. La mesure au spectrophotomètre permet de calculer par l'équation ci-dessus la teneur des urines en uroporphyrine III.

c) La différence entre ce dernier chiffre et la valeur des uroporphyrines totales donne la concentration urinaire de l'isomère I.

2° *Isolement des coproporphyrines.* — Les coproporphyrines ont été extraites suivant la méthode de Dobriner et Rhoads (31) et (24) :

50 cc. d'urines sont additionnés de 10 cc. d'une solution saturée d'acétate de sodium et de 15 cc. d'acide acétique concentré. On extrait deux fois dans une ampoule à décantation avec 60 cc. d'éther. Les portions d'éther réunies sont lavées à deux reprises à l'eau distillée, puis épuisées au moins deux fois par 10 cc. d'acide chlorhydrique à 5 %. Le passage complet d'un solvant à l'autre doit être toujours contrôlé à la lumière de Wood. Les coproporphy-

rines sont ensuite ramenées de l'acide chlorhydrique dans l'éther. Pour cela on ajuste le pH de la solution chlorhydrique à 3,2 environ par addition d'acétate de sodium cristallisé (jusqu'au virage gris bleu du papier rouge congo). Après lavage de l'éther à l'eau distillée, on ajoute une dizaine de gouttes d'une solution concentrée d'acétate de sodium et on extrait la coproporphyrine par des fractions de 2 cc. d'acide chlorhydrique à 5 %. On réunit les fractions chlorhydriques et on complète à 10 cc.

Comme précédemment on établit la densité optique de cette solution dans l'appareil de Beckman, mais le résultat donné par la formule sera divisé par 50 pour indiquer la quantité de coproporphyrines au litre car nous partons ici de 50 cc. d'urine et non de 1 cc. comme pour le dosage des uroporphyrines.

B. - Les résultats du dosage

Nous avons obtenu ainsi 3 solutions de porphyrines :

Solution 1..... Solution d'uroporphyrines totales.
Solution 2..... Solution d'uroporphyrine III.
Solution 3..... Solution de coproporphyrines.

C'est à l'obligeance de M. le Professeur Neuzil que nous devons les dosages spectrophotométriques de ces trois solutions.

Résultats :

λ mμ	Fente (mm.)	Densité optique des solutions		
		Solution 1	Solution 2	Solution 3
800	0,04	0, »	0, »	0, »
700	»	0, »	0, »	0, »
600	»	0,018	0, »	0, »
550	0,03	0,032	0, »	0,030
500	»	0,025	0, »	0,010
450	»	0,032	0, »	0,015
430	»	0,063	0,010	0,10
415	»	0,110	0,025	0,180
410	»	0,243	0,070	0,357
405	»	0,430	0,135	0,620
400	0,15	0,250	0,075	0,430
395	»	0,150	0,040	0,225
390	»	0,130	0,035	0,185
385	»	0,120	0,030	0,165
380	»	0,110	0,025	0,150
375	»	0,100	0,025	0,140

Nous pouvons porter ces résultats sur un graphique : la longueur d'onde est en abcisse, la densité optique en ordonnée. Nous obtenons 3 courbes caractéristiques identifiant la bande de Soret à 405 mμ (voir figure I).

En adoptant l'équation (31) dont nous avons vu l'explication ci-dessus :

$$P\,(mg) = \frac{2\,D\,405 - (D\,430 + D\,380) \times 20}{1{,}844}$$

on obtient :

Solution 1 (uroporphyrines totales) = 7,4 mg.
Solution 2 (uroporphyrine III) = 2,5 mg.

$$\text{Solution 3 (coproporphyrines} = \frac{10{,}7}{50} = 0{,}214 \text{ mg.}$$

Les urines de notre malade contenaient donc : 0,214 mg de coproporphyrines par litre et 7,4 mg d'uroporphyrines dont 4,9 mg pour l'isomère I et 2,5 mg pour l'isomère III.

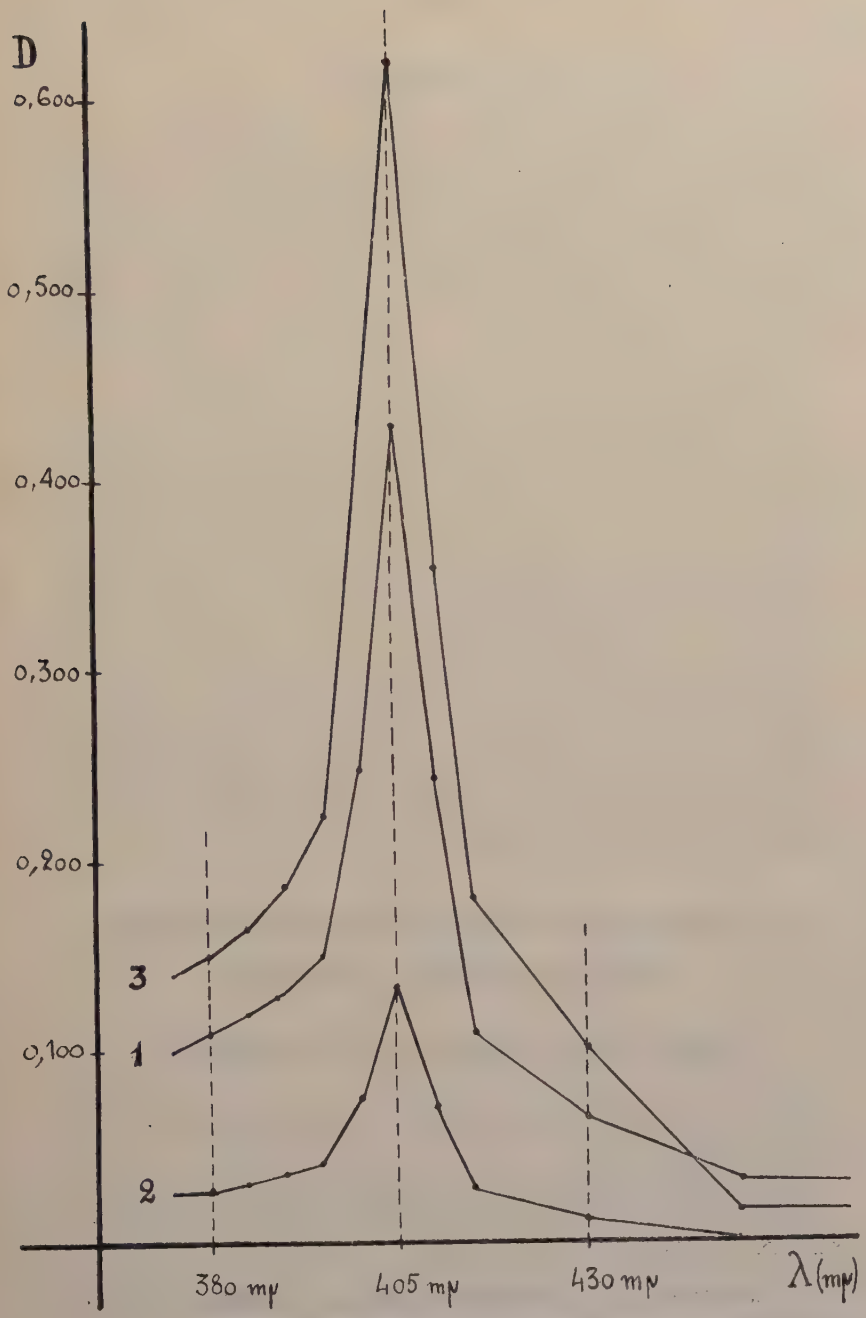


FIG. 1. — *Courbe des densités optiques des solutions de porphyrine en fonction de la longueur d'onde.*

C. - Discussion

Ce dosage des porphyrines urinaires montre que l'uroporphyrine est quantitativement le pigment le plus important dans l'urine de notre malade. Ceci vient confirmer l'opinion généralement admise, à savoir que dans la porphyrie essentielle cutanée, la coproporphyrinurie est un élément secondaire du syndrome urinaire, l'intérêt résidant dans l'élimination de l'uroporphyrine (12).

Dans la porphyrie congénitale ou maladie de Günther l'uroporphyrine I prédomine et caractérise la maladie, le plus souvent il n'y a pas d'uroporphyrine III dans les urines. Mais dans la forme cutanée tardive il y a souvent un mélange de l'uroporphyrine I et III dans les urines (12) (9). Dans un cas étudié par Rimington (54) et dans 7 cas sur 9 observations de Bolgert (9) l'isomère I domine quantitativement. Il en est de même chez notre malade.

Tout ceci incite à isoler et à extraire ces pigments de l'urine pour identifier de façon certaine toutes les porphyrines pouvant s'y trouver.

V. - EXTRACTION, ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DES PORPHYRINES EXCRETEES

Premier essai d'isolement et d'identification

L'extraction des porphyrines a été conduite en combinant deux méthodes :

1° Isolement des porphyrines par précipitation simple, suivant Fallot et Canivet (26).

2° Isolement par adsorption sur talc suivant la technique de Grinstein, Watson et Schwartz (34).

1° Extraction des porphyrines

Les urines qui servirent à cette extraction ne représentaient au total qu'un assez faible volume pour une pareille étude (2 litres environ). Par la méthode de précipitation simple, les pertes se montrèrent importantes au cours des différentes opérations. Comme au total il y avait peu de pigment, il a paru préférable de récupérer ce dernier par adsorption sur talc.

a) Les porphyrines sont précipitées en bloc en acidifiant l'urine à un pH voisin de 3,2; on laisse reposer 48 heures au moins. Après filtration sur Büchner, on recueille le précipité sur papier filtre. On le lave plusieurs fois à l'acide acétique puis à l'eau. Ces lavages entraînent des pertes faciles à mettre en évidence, par l'examen fluoroscopique, dans les fractions acétiques et aqueuses (la coproporphyrine en particulier est très soluble dans l'acide acétique). Le précipité est dissout dans l'eau ammoniacale à 5 %.

Mais le pigment était en petite quantité, les urines restantes contenaient encore des porphyrines. On peut répéter l'extraction en réajustant le pH, ici les porphyrines restantes ont été extraites en les adsorbant comme nous verrons plus loin.

Les porphyrines extraites, en solution ammoniacale, sont purifiées en répétant la méthode : la solution ammoniacale est portée à pH 3,2, on lave le précipité, après avoir laissé reposer 24 heures, et on le redissout comme dans le premier temps. A mesure que les impuretés sont éliminées, les solutions ammoniacales prennent une teinte allant du rose au rouge porto. On sépare alors le précipité de la solution par centrifugation. Il est séché et estérifié par l'alcool méthylique saturé de gaz chlorhydrique à 0° pendant 24 heures.

b) Les porphyrines non extraites par la méthode précédente et celles entraînées par les différents lavages

furent adsorbées sur talc suivant le procédé de Grinstein et Watson (34). Après estérification et élution le pigment obtenu en solution alcoolique par cette méthode est réuni à celui obtenu précédemment.

c) La solution alcoolique rouge foncé, mise dans une ampoule à décantation, est additionnée d'un volume égal de chloroforme, puis d'un volume 2 à 3 fois supérieur d'eau. Les porphyrines estérifiées passent dans la fraction chloroformique que l'on sépare et que l'on lave plusieurs fois à l'eau. La solution chloroformique est déshydratée par une dizaine de passages sur papier filtre. On procède alors à la cristallisation des éthers de porphyrines par addition d'alcool méthylique bouillant.

2° Purifications chromatographiques. - Identification des porphyrines.

Les cristaux recueillis par filtration sont dissous dans du chloroforme. On soumet alors à l'analyse chromatographique cet extrait complexe de porphyrines.

a) *Chromatographie sur colonne d'alumine*

C'est l'alumine Prolabo qui a été utilisée (le titrage de l'échantillon d'alumine employée a montré que son activité correspondait au type III de la nomenclature de Brockman). La fixation a été réalisée au moyen du mélange benzène-chloroforme 1/1. L'élution a été accomplie d'abord avec du benzène-chloroforme à 1/5, elle a été poursuivie avec du chloroforme pur. Le matériel (comme le montre la figure 2) s'est laissé scinder en six bandes. Les bandes 1, 2, 3, 4, 5, possèdent une fluorescence rouge en lumière de Wood, la bande supérieure correspond à des impuretés non identifiées.

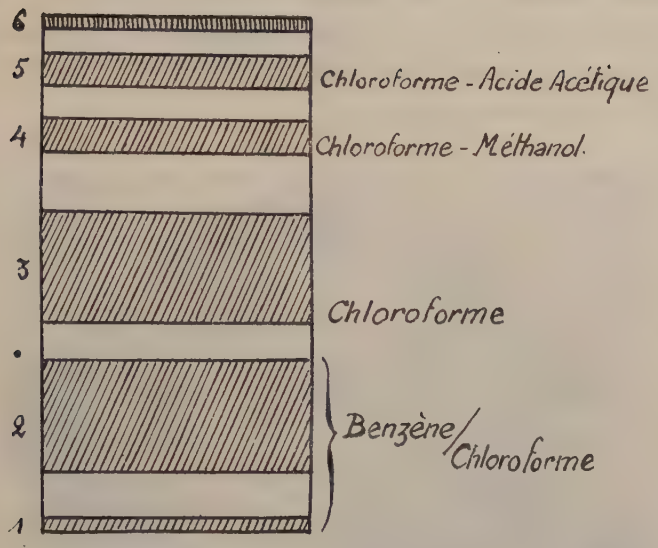


FIG. 2. — *Chromatographie sur oxyde d'aluminium.*

Les bandes 2 et 3 sont larges, les bandes 4 et 5 sont étroites et la bande 1 est très fine.

On sait que sur oxyde d'aluminium les esters de porphyrine sont élués dans un ordre inverse au nombre de leurs groupements carboxyliques.

Par le benzène-chloroforme on récupère les deux premières bandes, c'est-à- dire celles qui, très certainement, correspondent aux porphyrines dicarboxyliques et aux coproporphyrines (4 groupements carboxyliques). La bande 1 est négligeable, seul le pigment provenant de la bande 2 a été étudié.

En effet, la solution dans laquelle la porphyrine correspondant à cette bande a été éluée est évaporée au bain-marie. Le résidu est dissous dans le chloroforme et on effectue une seconde cristallisation par l'alcool méthylique bouillant. Au microscope, on a l'aspect de petits amas de cristaux chevelus. Les cristaux sont en si petite

quantité qu'il n'est pas possible de déterminer leur point de fusion. D'après leur aspect, d'après leur ordre d'élution dans la chromatographie précédente, on pense qu'il s'agit de coproporphyrines.

FIG. 3. — *Aspect de cristaux de coproporphyrine (point de fusion non déterminé).*

Les bandes 3, 4 et 5 furent collectées ensemble en éluant par le chloroforme pur, puis le chloroforme-alcool méthylique, enfin par un mélange chloroforme-acide acétique.

Le matériel ainsi obtenu est ajouté à celui provenant des deux premières bandes. On fait une analyse chromatographique sur papier de ces porphyrines totales.

b) *Chromatographie sur papier de l'ensemble complexe des éthers-porphyrines*

Cette chromatographie a pour but d'identifier ce mélange de porphyrines complexes au moins par la déter-

mination de leur indice carboxylique, de séparer ces porphyrines obtenues en trop petite quantité pour une étude complète des points de fusion des méthyls-esters cristallisés.

Les esters de porphyrine sont hydrolisés par l'acide chlorhydrique 7 N pendant 36 heures. Après dessication sous vide en présence de potasse, on dissout le résidu dans l'ammoniaque 2 N.

On a utilisé pour cette première chromatographie le système collidine-lutidine à parties égales saturé d'eau. La lutidine employée était la 2-6 diméthyl-pyridine, la température choisie 20°. D'autres chromatographies furent exécutées ultérieurement en employant un système lutidine-eau en atmosphère ammoniacale, ou un système lutidine-eau à saturation sans vapeurs ammoniacales, comme Rimington et Nicholas (46) (45). Dans tous les cas, les résultats obtenus sont à peu près superposables et comparables à ceux des auteurs anglais. La méthode opératoire n'a différé de celle des auteurs étrangers que du fait que les chromatographies furent ascendantes et non descendantes.

On obtient pour les porphyrines totales un chromatogramme complexe à 5 taches.

— la tache la plus lente sur le papier, très fluorescente, assez importante, a un Rf de 0,31 (elle correspond donc aux uroporphyrines).

— Une deuxième tache importante : Rf = 0,45.

— Une troisième tache faible : Rf = 0,56.

— Une quatrième tache faible : Rf = 0,60 (coproporphyrines).

— Une cinquième tache très faible : Rf = 0,74.

Nous avons vu plus haut les valeurs moyennes des Rf et la correspondance avec le nombre de groupements carboxyliques dans la molécule. Avec l'aide d'un graphique on

peut déterminer, d'après Nicholas et Rimington (46), à quelle classe appartiennent ces cinq porphyrines isolées.

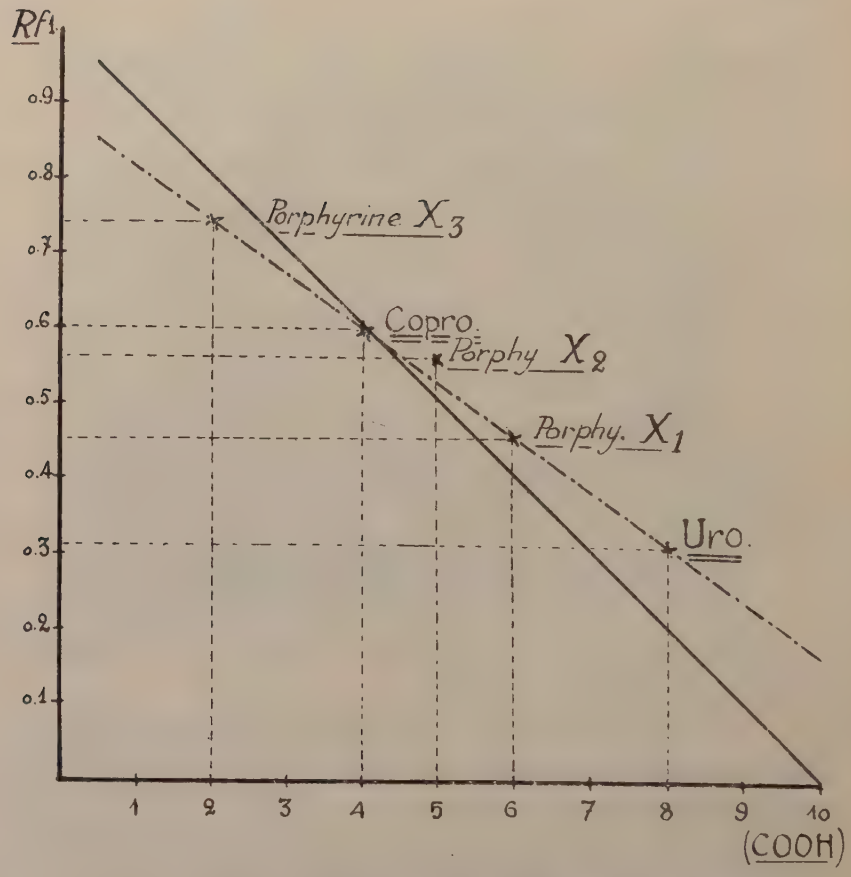


Fig. 4. — *Relation linéaire entre la valeur des Rf et le nombre de COOH de la molécule des 5 porphyrines isolées.*

A côté des uroporphyrines (0,30) et des coproporphyrines (0,60), il y a dans l'urine de ce malade, trois autres porphyrines à 2, 5 et 6 groupements carboxyliques vraisemblablement.

c) *Purification et nouvelles chromatographies : Résultats.*

A partir de ce mélange complexe de plusieurs porphyrines on pratique des purifications d'abord par des précipitations successives, puis par une nouvelle chromatographie sur colonne.

1° *Deuxième chromatographie : sur carbonate de calcium.* — On obtient une fraction principale extraite par le chloroforme-alcool méthylique 100/1 et qui, recristallisée, a l'aspect de longs cristaux chevelus. Le point de fusion n'est pas déterminé, le pigment est en quantité infime. On pense qu'il s'agit d'uroporphyrine I, mais elle ne paraît pas être pure.

2° *Nouvelles chromatographies sur papier.* — En employant le système lutidine-eau avec vapeurs ammoniacales.

— Après saponification on chromatographie sur papier le matériel provenant de la *fraction principale* de la chromatographie sur carbonate de calcium et que l'on pensait être de l'uroporphyrine. On obtient deux taches de Rf 0,30 et 0,45.

Il s'agissait donc, en fait, d'un mélange d'uroporphyrine (Rf = 0,30) et d'une porphyrine X à 6 groupements carboxyliques (Rf = 0,45).

— On pratique alors l'élution de toutes les porphyrines de la chromatographie sur carbonate de calcium et on chromatographie sur papier *les porphyrines totales* après cette deuxième purification sur colonne.

On obtient un chromatogramme à 3 taches de Rf 0,30, 0,45 et 0,60.

Nous avons en plus des deux porphyrines précédentes, les coproporphyrines.

Les purifications successives ont donc éliminé les porphyrines à 2 et 5 carboxyles, mettant en évidence les 3 porphyrines les plus importantes de l'urine de ce malade (Figure 5).

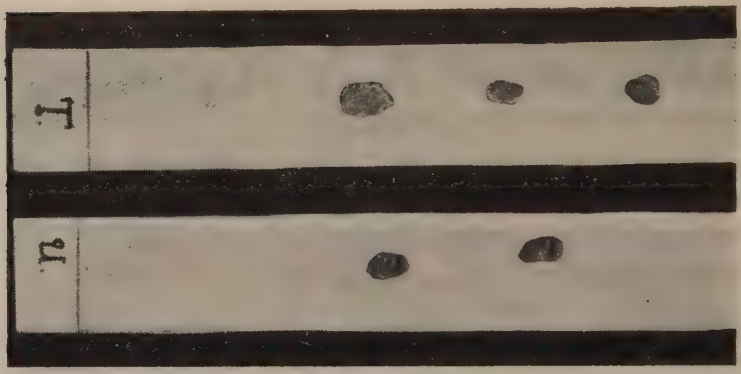


FIG. 5. — *Chromatographie sur papier après purifications.*

Deuxième essai de séparation et d'identification

On recherche principalement l'extraction et l'isolement de l'uroporphyrine pure selon la méthode de Rimington et Miles (54). Un peu plus de 5 litres d'urine furent recueillis pour ce travail. Les urines peuvent se conserver avec du toluène avant le début de l'extraction au laboratoire.

1° MÉTHODE D'EXTRACTION.

C'est celle indiquée par RIMINGTON et MILES en 1950 (54), modifiée cependant par absorption sur talc.

Les urines filtrées furent acidifiées par l'acide acétique (8 cc. par litre) et abandonnées à la température de 5°

toute une nuit. On recueille le précipité, le liquide surnageant contenait un peu de porphyrines qui furent adsorbées sur du talc puis éluées par de l'ammoniaque dilué.

Le précipité principal de porphyrine fut mis en suspension dans 300 cc. d'acide acétique et on fit bouillir le mélange pendant 5 heures sous un réfrigérant à reflux. Après refroidissement, il fut filtré par succion à travers une couche d'environ 1 cm de talc supportée par deux papiers filtres Whatman dans un entonnoir de Büchner de 7 cm. de diamètre.

Le résidu fut lavé trois fois sous faible pression par trois portions d'acide acétique chaud, le dernier lavage reste incolore. Ces eaux de lavage furent ajoutées au filtrat initial brun-noir, nous discuterons leur étude plus loin.

Quant aux porphyrines purifiées, elles furent alors éluées du talc en ajoutant de petites portions de soude normale. Environ 500 cc. sont nécessaires pour éluer toutes les porphyrines. A la solution rouge sombre on ajoute une quantité suffisante d'acide chlorhydrique concentré pour amener la solution à un pH de 3,1 déterminé par l'électrode de verre, et après avoir laissé précipiter à 5° pendant la nuit les porphyrines sont séparées, par centrifugation, du liquide surnageant et lavées 4 fois avec de l'acide acétique normal. Elles sont alors séchées dans le vide. Au résidu sont ajoutés environ 100 cc. d'alcool méthylique chlorhydrique et le mélange est laissé à la température de la pièce 24 heures. On ajoute alors un égal volume de chloroforme et le mélange est passé dans un filtre en verre fritté n° 3. On le met dans une ampoule à décantation d'un litre et une solution saturée d'acétate

de soude est rapidement ajoutée, en mélangeant par agitation et rotation jusqu'à ce que la couleur change du pourpre au rouge rubis indiquant la neutralisation de l'acide minéral (pH supérieur à 3). Environ 500 cc. d'eau distillée sont ajoutés et le mélange est agité fortement. La couche chloroformique est lavée de nouveau à l'eau, puis avec de l'ammoniaque dilué, puis encore avec de l'eau. Elle est filtrée et concentrée par distillation sous pression réduite. La solution concentrée chaude est alors additionnée d'environ 3 volumes d'alcool méthylique bouillant qui provoque la cristallisation immédiate de l'éther de porphyrine. Après repos d'une nuit, les cristaux sont recueillis sur un filtre en verre fritté n° 3; ils sont lavés à l'alcool méthylique, puis à l'éther et séchés.

Les eaux de lavage sont ajoutées aux eaux-mères pour être étudiées à part.

2° Purification chromatographique des uroporphyrines brutes.

Les cristaux recueillis paraissent impurs à un premier examen microscopique; on entreprend leur purification chromatographique.

Les cristaux sont repris dans du chloroforme et chromatographiés sur une colonne d'oxyde de magnésium n° 3 (c'est un oxyde de magnésium suspendu dans l'eau, filtré et desséché à 37° en couches minces).

Le matériel se divise en 2 bandes : une bande nette, une bande diffuse. Le développement de la chromatographie avec 100 volumes de chloroforme pour 0,5 volume d'alcool méthylique fit passer cette bande nette qui représentait la plus grande partie du pigment à travers la colonne.

Le développement fut poussé et la bande diffuse a été éluée par le chloroforme-alcool méthylique à volume égal.

Le pigment provenant de la première bande est recristallisé à partir du chloroforme-alcool méthylique bouillant. Les cristaux très purs ont l'aspect typique de longs cheveux ondulés.

Le point de fusion de ces cristaux est déterminé à 293° juste.

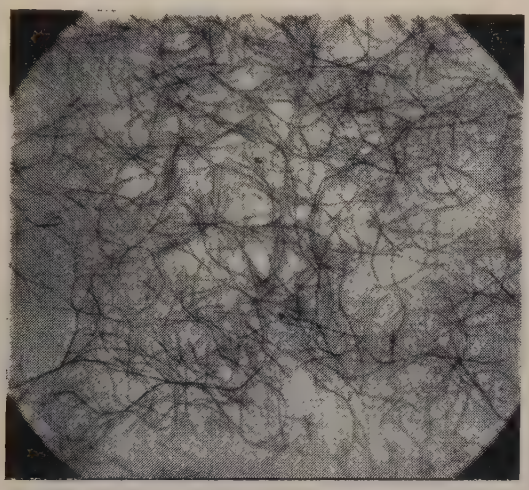


Fig. 6. — *Aspect typique des cristaux du méthylester de l'uroporphyrine I (point de fusion : 293°).*

Nous avons donc isolé à partir des urines de notre malade l'ester d'uroporphyrine I. Ce dernier a été séparé à l'état pur et identifié avec certitude.

La chromatographie sur papier après saponification montra une seule tache (Rf = 0,3) correspondant bien à une porphyrine à 8 groupements carboxyliques (uroporphyrine).

3° Recherches sur l'eau-mère provenant de la cristallisation de la principale fraction d'uroporphyrine.

Cette eau-mère additionnée des eaux de lavage était de couleur rouge. Le pigment fut passé dans le chloroforme et chromatographié sur colonne d'oxyde de magnésium de degré 3.

On obtient un chromatogramme complexe à 3 bandes :

— Une bande large qui fut éluée par le chloroforme-alcool méthylique à 100/0,5 et qui correspond certainement à des uroporphyrines.

— Une bande diffuse éluée également par le chloroforme-méthanol mais à 1/1.

— Une bande éluée par l'alcool méthylique contenant 1 % d'acide sulfurique.

Mais aucune de ces bandes ne put être étudiée en détail, le pigment obtenu à partir d'elles étant en trop petite quantité et s'épuisant au cours des différentes purifications chromatographiques successives nécessaires.

On ne put mettre en évidence, comme Rimington et Miles (54) l'avaient fait, un mélange d'uroporphyrine I et III dans les eaux-mères et donnant par décarboxylation de la coproporphyrine I et III.

Mais les auteurs anglais sont partis de 15 litres d'urine.

Après saponification, la chromatographie sur papier des eaux-mères faite toujours selon la technique de Nicholas et Rimington (45) montra trois taches correspondant à des porphyrines à 8, 6 et 4 groupements carboxyliques.

Il y avait donc dans ces eaux-mères de l'uroporphyrine (très certainement un mélange des deux isomères), de la coproporphyrine et une porphyrine à 6 carboxyles que nous retrouvons toujours dans nos chromatographies.

4° Recherches sur l'extrait acétique du précipité de porphyrine brute.

C'est à partir de ce matériel que Rimington et Miles (54) ont isolé la coproporphyrine I de leur sujet atteint de porphyrie cutanée tardive. Chez notre malade les coproporphyrines de cet extrait acétique étaient en trop faible quantité. Transférées dans l'éther, puis recueillies dans l'acide chlorhydrique 0,1 N, elles furent précipitées enfin et estérifiées pour chromatographie sur colonne de MgO n° 3. Elles se perdirent dans la colonne, et on ne put obtenir de coproporphyrine I cristallisée.

VI. - CONCLUSION

Le diagnostic de porphyrie se trouve confirmé de façon certaine chez ce malade. Le porphobilinogène est absent comme dans toutes les observations de porphyrie cutanée de l'adulte publiées à ce jour (9). Les urines directement fluorescentes en lumière de Wood, présentent un spectre d'absorption caractéristique. Un dosage spectrophotométrique montra la présence de coproporphyrines et d'un mélange d'uroporphyrines I et III. L'isomère I prédomine. C'est alors qu'on s'attache à isoler, identifier, séparer toutes les porphyrines urinaires de ce malade.

Les méthodes chromatographiques permettent de déceler 5 porphyrines différentes dont 3 prédominent : l'uroporphyrine, la coproporphyrine et une porphyrine X à 6 groupements carboxyliques dans la molécule. Il y a en outre une porphyrine à 5 carboxyles et une à 2 carboxyles.

Ceci confirme donc les découvertes des auteurs étrangers : Rimington, Nicholas, etc..., et les récents travaux

de Gajdos, Canivet et de leurs collaborateurs. Enfin l'isolement à l'état pur de l'uroporphyrine I, la cristallisation et le point de fusion à 293° de son méthyl-ester apportent au diagnostic une preuve indiscutable.

*
**

Ces recherches sont délicates, mais les nouvelles méthodes les mettent à la portée des laboratoires de biologie clinique.

Certaines porphyrines urinaires sont en trop faible quantité pour pouvoir être isolées et identifiées correctement, pourtant ces études très complètes ont une grande importance : elles ont permis de confirmer en partie certaines hypothèses modernes sur la biosynthèse des porphyrines dans l'organisme (4).

DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE

(A propos des observations II et III)

La séparation et l'identification précise de toutes les porphyrines urinaires des malades II et III n'ont pas été entreprises. En particulier, on n'a pas établi encore le mode de cristallisation et le point de fusion de ces pigments. Le laboratoire confirma simplement la clinique, et montra la similitude biochimique de ces observations. La méthode spectrophotométrique fut à la base de ces diagnostics biologiques rapides.

Observation II.

— Les urines de ce malade (à peine plus colorées que des urines normales) ne sont pas directement fluorescentes en lumière de Wood.

— La recherche du porphobilinogène a été négative.

— *Isolement et dosage quantitatif des porphyrines.* Pour l'exposé des méthodes, nous renvoyons le lecteur au chapitre précédent. Les coproporphyrines ont été extraites par la méthode de Dobriner et Rhoads. Les uroporphyrines ont été isolées selon la méthode de Sweinsson, Rimington et Barnes.

Les solutions obtenues présentaient une fluorescence rouge en lumière ultra-violette. Le dosage spectrophotométrique a été pratiqué.

Résultats :

Coproporphyrine ..... 0 mg 135 par litre d'urine.
Uroporphyrines totales ..... 0 mg 87 par litre.

Les deux isomères sont présents :

Uroporphyrine III ..... 0 mg 66 par litre.
Uroporphyrine I ..... 0 mg 21 par litre.

Les pigments urinaires de cette porphyrie ne sont pas très abondants, mais le fait le plus curieux est la prédominance de l'uroporphyrine III sur l'isomère I. Bolgert et ses collaborateurs (9) ont constaté la même chose 2 fois sur 9 cas.

Observation III.

— Les urines de cette malade sont nettement colorées, rougeâtres.

— Elles sont fluorescentes, sans préparation, en lumière de Wood.

— Absence de porphobilinogène recherché par le réactif d'Ehrlich.

— *Spectrophotométrie :* L'isolement des coproporphyrines et des uroporphyrines a été conduit suivant les méthodes indiquées précédemment. Les trois solutions

obtenues (solution de copro, d'uro totales, d'uro III) sont nettement fluorescentes sous les ultra-violets. La densité optique de ces solutions a été établie au spectrophotomètre sur les longueurs d'onde : 430, 405, 380 mμ et en employant la formule indiquée au chapitre précédent, nous avons obtenu les résultats :

Coproporphyrines	0 mg 206
Uroporphyrines totales	3 mg 4
Uroporphyrine III	2 mg
Uroporphyrine I	1 mg 4

L'uroporphyrine est quantitativement le pigment le plus important, l'isomère III domine légèrement comme dans l'observation II. Mais ces pigments sont plus abondants, les recherches chromatographiques et les essais de cristallisation seront entrepris ultérieurement.

Conclusions

Sur le plan biochimique, après l'étude de ces trois cas de porphyrie cutanée, nous sommes frappés par le fait que le taux des porphyrines urinaires tout en étant fort élevé n'atteint pas les chiffres considérables signalés dans la forme congénitale de la maladie (11, 9). Il est curieux de constater que ces observations sont semblables aux observations parisiennes récemment publiées (9). Ces urines sont très souvent fluorescentes, sans aucune préparation, en lumière de Wood. Malgré l'absence de porphobilinogène, nous avons constaté (cas I) que ces urines étaient capables de foncer spontanément après quelques heures d'exposition à la lumière, ce phénomène est alors difficile à interpréter. Nous avons constaté également avec curiosité que certaines urines du matin étaient plus colorées que celles du soir. La coproporphyrinurie est peu importante par rapport à l'uroporphyrinurie qu'on devra

toujours s'efforcer de mettre en évidence. L'uroporphyrine, abondante, est toujours un mélange des deux isomères, vraisemblablement (suivant les auteurs parisiens) sous forme d'une combinaison moléculaire, ce mélange se faisant tantôt à l'avantage de l'uroporphyrine III (cas II et III), tantôt à l'avantage de l'uroporphyrine I. Bolgert et ses collaborateurs ont également signalé la présence de porphyrines intermédiaires (3, 5, 6, 7 carboxyles) à des taux divers comme dans notre observation I.

Ces similitudes traduisent-elles une entité biochimique correspondant à une entité clinique bien déterminée ? On ne peut rien affirmer à ce sujet, car il a été décrit des cas de porphyrie cutanée de l'adulte où l'uroporphyrine faisait défaut avec présence d'une porphyrine indéterminée ou de coproporphyrine et des observations avec uroporphyrine III sans présence de l'isomère I, ou l'inverse. Ces observations antérieures de Gray et Rimington, de Merkelbach, de Brunsting, etc..., sont citées par Bolgert et ses collaborateurs (9).

Il n'a pas été possible, pour des raisons matérielles, d'étudier le taux d'excrétion fécale de ces pigments, de savoir s'il existe un balancement dans cette élimination pigmentaire entre les deux émonctoires (Gray et Rimington). Il ne fut pas effectué non plus de recherche sur les porphyrines sanguines. Ces études permettraient peut-être de mieux comprendre le syndrome biologique, mais nous touchons là au problème de la pathogénie de ces affections.

TROISIEME PARTIE

Pour terminer, nous envisagerons brièvement quelques hypothèses pathogéniques et le traitement des porphyries.

PATHOGENIE

Ce chapitre ne se conçoit encore que sur le plan de la porphyrie en général. La pathogénie (quelle que soit la forme clinique) demeure obscure. Il faut distinguer deux sortes de faits : les premiers ont trait à la physiopathologie des symptômes cliniques, les deuxièmes concernent le trouble du métabolisme des porphyrines.

I. - PHYSIOPATHOLOGIE ET HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

La porphyrie est une maladie essentiellement fonctionnelle, ne présentant à l'autopsie aucune lésion organique spécifique (Waldenström). Ce qu'il y a de plus caracté-

ristique c'est l'accumulation des porphyrines dans les humeurs (comme nous avons vu au chapitre précédent), dans les organes, dans les os. Cette accumulation est tellement abondante que parfois le système osseux peut présenter une teinte rougeâtre (porphyrie congénitale). La production en excès de porphyrines détermine au moins en partie des phénomènes de photosensibilité, les spasmes intestinaux, les parésies musculaires (3) (30).

a) Action photosensibilisatrice des porphyrines

Elle est connue depuis longtemps sur le plan expérimental et humain depuis la célèbre auto-expérience de Meyer-Betz (75). Thomas (63) explique cette action par un mécanisme de photo-oxydation affectant les systèmes enzymatiques des cellules. Jausion (37) insiste sur le rôle de la couche malpighienne. Le mécanisme de photosensibilisation reste encore obscur et n'explique certainement pas toutes les lésions cutanées observées. La similitude entre la porphyrie cutanée et certaines lésions bulleuses de l'épidermolyse bulleuse simple sans production de porphyrine fait penser à l'intervention d'un facteur autre que la photosensibilité.

Toutes les porphyrines n'ont d'ailleurs pas la même activité photosensibilisatrice, classées dans l'ordre décroissant, nous trouvons : l'hématoporphyrine, l'uroporphyrine I, le deutéroporphyrine III, la coproporphyrine I et III, l'uroporphyrine III qui ne possède pas d'action photosensibilisante.

b) Action des porphyrines sur le tube digestif

Expérimentalement, Günther a provoqué des spasmes de l'intestin grêle chez la souris. Reitlinger et Klee (76),

sur des fragments d'intestin isolés ont provoqué l'apparition de mouvements rythmiques avec hypertonie non influencés par l'atropine. L'hématoporphyrine et la coproporphyrine sont les pigments les plus actifs. Malgré ces analogies avec la clinique, Vigliani et ses collaborateurs (77) n'ont pu reproduire par injection de porphyrine, même chez des saturnins, les phénomènes abdominaux. D'autres facteurs doivent intervenir là aussi.

c) Action sur le système nerveux

Chez la souris, Günther a obtenu des paralysies à la suite d'injections sous-cutanées de porphyrine. On est mal renseigné encore sur le mode d'agression du système nerveux malgré l'existence de lésions consistant principalement dans la dégénérescence des cellules des cornes antérieures de la moelle et de phénomènes congestifs. L'existence d'un trouble angio-spastique, agissant au niveau des vasa-nervorum, a retenu l'attention de certains auteurs en particulier de Waldenström (67, 68, 40).

d) Action de ces pigments sur l'hématopoïèse

Elle est connue depuis longtemps, d'ailleurs l'hyperglobulie n'est pas rare au cours de la porphyrie.

***

Ces recherches expérimentales n'expliquent pas la richesse des tableaux cliniques rencontrés en pathologie. La plupart des expériences furent faites avec l'hématoporphyrine qui est un produit de laborafoire. Quelle est la substance véritablement toxique ? Il est difficile d'admettre une toxicité particulière de l'uroporphyrine si caractéristique des porphyries essentielles depuis que l'on a mis

en évidence d'authentiques porphyries aiguës sans uroporphyrine et sans porphobilinogène (5,1) et des porphyries cutanées sans uroporphyrine I. Dans les porphyries latentes, il y a élimination massive de pigments sans signes cliniques. Quel rôle faut-il attribuer au porphobilinogène dans la physiopathologie des symptômes ?... Il est probable que la spécificité des pigments suivant les formes cliniques de porphyrie n'est pas aussi grande que l'on croyait. Il y a d'ailleurs souvent un mélange des deux isomères d'uroporphyrine dans la forme cutanée de l'adulte. Pourquoi certaines porphyries s'accompagnent-elles de troubles cutanés, d'autres de troubles abdominaux ou nerveux ? Pourquoi les signes cliniques sont-ils paroxystiques dans la forme aiguë alors que les troubles métaboliques sont permanents ? On constate que des malades éliminant les mêmes pigments et vivant dans des conditions climatiques à peu près semblables présentent des syndromes cutanés parfois très différents (absence de pigmentation ou d'hypertrichose chez certains, présence de ces mêmes signes chez d'autres).

Des facteurs, autres que l'accumulation des porphyrines, doivent avoir une influence. Un terrain, des prédispositions, certains facteurs endocriniens, des sensibilités locales favorisent peut-être l'apparition et le caractère des symptômes cliniques. Les anciens auteurs ont émis des théories pathogéniques diverses (infectieuse, rénale, endocrinienne), et nous avons parlé au passage des théories hépatiques, avitaminosiques, toxiques par alcoolisme chronique; en fait, on ne retrouve qu'exceptionnellement ces étiologies. Une insuffisance hépatique, des troubles ovariens, une insuffisance cortico-surrénale, une hyperthyréose peuvent peut-être jouer un rôle mais il est impossible de généraliser. La nature familiale de l'affection (Günther et Waldenström) semble en défaut dans la forme cutanée de l'adulte.

Une chose est certaine : il y a un trouble du métabolisme des porphyrines et toutes les recherches actuelles s'efforcent de miux connaître ce métabolisme.

II. - LE TROUBLE METABOLIQUE. - BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES

L'origine de ce trouble est encore mystérieuse, mais la biosynthèse des porphyrines est mieux connue depuis quelques années. Nous n'entrerons pas dans le détail très complexe de ce métabolisme, nous ne citerons que les conclusions des recherches actuelles d'après les publications de Muir (44) et de Bénard et Gajdos (4).

On n'admet plus que les porphyrines de l'organisme puissent, sauf exception, avoir une origine exogène ou provenir de la dégradation de l'hémoglobine. L'emploi des isotopes (école de Rittenberg) a permis d'acquérir des connaissances plus précises. Ces pigments qui servent en particulier à la formation de l'Hème sont formés dans l'organisme à partir du glycocolle et de l'acide acétique par l'intermédiaire du cycle tricarboxylique de Krebs. Il y a formation d'un noyau pyrrolique primitif possédant deux groupements carboxyliques, l'un sous forme de fonction acétique, l'autre sous forme de fonction propanoïque. La condensation de quatre molécules de ce pyrrole conduit à l'uroporphyrine et ceci à l'état physiologique. Nous avons déjà signalé que la présence dans l'organisme de quantités infimes d'uroporphyrine à l'état normal a été mise en évidence. Par décarboxylations successives, l'uroporphyrine donnerait la coproporphyrine, puis la protoporphyrine qui avec le fer formera l'Hème. La découverte de porphyrines naturelles à 3, 5, 6, 7 carboxyles indique que ce processus de décarboxylation se ferait par étapes successives, il s'agirait là de porphyrines intermédiaires.

Les porphyrines du type III représentent une étape normale de cette synthèse des constituants de l'hémoglobine et pigments apparentés, mais pour expliquer l'absence dans la nature des isomères II et IV et la prépondérance des isomères III sur les isomères I, on en est réduit encore à des hypothèses. En particulier, Rimington a admis la biosynthèse d'un précurseur pyrrolique commun dans la moelle osseuse, capable de donner naissance aussi bien à la série I qu'à la série III. La formation de cette dernière serait catalysée par un système enzymatique spécial, un système semblable faisant défaut pour la série I. D'autres hypothèses, plus modernes, mais plus complexes sont soutenues par Neuberger, Muir et Gray (44). Les systèmes enzymatiques intervenant dans les réactions complexes de la biosynthèse des porphyrines sont encore inconnus, mais après les auteurs étrangers, Bénard, Gajdos et leurs collaborateurs (4, 6, 7, 8) ont montré que la synthèse de la protoporphyrine hémoglobinique est accélérée par l'acide folique, la pyridoxine, la vitamine B 12.

Le mécanisme de formation, au cours des porphyries, de grande quantité d'uro et de copro reste à élucider. MM. Aubertin, Dulong de Rosnay et leurs collaborateurs (1) en accord avec les conceptions de Rittenberg et Cartwright, pensent que l'élévation du fer sérique (qui est un fer de passage) en dehors de tout signe d'hémolyse, est attribuable à une déviation métabolique des précurseurs de l'hémoglobine empêchant la fixation du fer. En se basant sur la biosynthèse physiologique Rimington (53) établit un hypothétique système de blocages enzymatiques expliquant les troubles métaboliques des porphyrines dans les diverses formes cliniques de la maladie. Mais cette hypothèse ne rend pas compte de toute la diversité des syndromes biologiques observés chez les malades.

TRAITEMENT

Parmi les mesures prophylactiques, on conseille aux malades de se protéger des rayons solaires par des chapeaux, le port de gants et des pommades anti-actiniques. On leur interdira l'alcool et on évitera de donner des barbituriques, des somnifères, des sulfamides, du pyramidon, dans la crainte de poussées aiguës.

La pathogénie est obscure, le traitement sera décevant. On a multiplié les thérapeutiques surtout à cause de la gravité des formes congénitales et aiguës. Elles ont toutes eu quelques succès et beaucoup d'échecs.

Les extraits hépatiques peuvent être utiles.

Eliaser et Kondo (78) ont employé la vitamine E avec succès dans un cas.

L'acide folique a donné de bons résultats à Castex, Garcia et Zélasco (22) dans un cas de porphyrie abdominale et dans un cas de porphyrie cutanée. Il y a eu régression totale des symptômes par cette médication utilisée par voie orale. Ils n'affirment rien cependant.

La vitamine PP employée à cause de l'analogie avec la pellagre a donné des résultats décevants dans l'ensemble lorsqu'il s'agit de porphyrie vraie. Cette thérapeutique a été bien étudiée par Justin Bezançon et Lwoff (38), Boulin et ses collaborateurs (14, 15). On a mis parfois en évidence une action bienfaisante sur les symptômes cliniques de la porphyrie. Lapresle a signalé un cas où une diminution des doses de vitamine PP entraîna une poussée abdominale qui cessa avec la reprise de la posologie antérieure (40). Le mécanisme d'action reste hypothétique, la compensation d'une carence est tout à fait exclue. On

l'utilise à des doses de plusieurs grammes par jour. Etant donné ce que nous savons de la biosynthèse des porphyrines, il paraît plus judicieux d'employer la vitamine B 12. On l'emploie (9) à des doses de 20 à 30 gammas par jour. Son action a été efficace chez certains malades d'après Bolgert, le plus souvent les résultats sont insignifiants. Notre malade I a pris de la vitamine B 12 (20 gammas par 24 heures) pendant trop peu de temps pour que nous puissions avoir une opinion.

L'utilisation de la riboflavine est à l'étude (9).

Vitamine B 1 comme toujours s'il y a des polynévrites. Les crises abdominales résistent à l'atropine, aux antispasmodiques.

Nous ne connaissons pas encore de médication capable d'influer nettement sur la porphyrie, nous espérons ne pas nous être trompés en affirmant que la forme clinique présentée par nos trois malades restera relativement bénigne même à longue échéance.

CONCLUSIONS

Nous avons essayé de présenter à propos de nos observations de porphyrie cutanée de l'adulte, une étude d'ensemble de cette affection.

Les cas étudiés, qui sont à rapprocher des récentes observations similaires de la littérature, correspondent à une entité pathologique spéciale.

Cliniquement, cette porphyrie est purement cutanée sans signes abdominaux ou neuro-psychiques.

La maladie débute tard dans la vie. Aucun caractère familial ou héréditaire n'a été montré. L'éruption bulleuse qui pourtant n'est pas l'apanage exclusif de la porphyrie, paraît être le symptôme le plus constant. L'évolution est chronique, influencée par la lumière solaire, mais l'éruption ne laisse pas de séquelles mutilantes. Les signes associés sont variables, l'atteinte hépatique n'est pas caractéristique, l'éthylisme ne joue pas un rôle déterminant.. L'hypersidérémie est habituelle, même en dehors des poussées.

Le pronostic est bon. Nous croyons à l'existence de formes frustes (Observation 2). Les rapports avec la maladie de Günther, la porphyrie aiguë, les porphyrinuries symptomatiques en dermatologie ont été détaillés.

Dans le domaine biochimique, nous avons montré l'intérêt de l'étude des porphyrines urinaires, la complexité de leur séparation et de leur identification. Nous avons

exposé largement les techniques employées pour nos recherches. Dans l'urine de nos malades, le porphobilinogène est absent, les pigments pyrroliques ne sont pas toujours en forte quantité, mais nous avons mis en évidence l'uroporphyrine. Il s'agit des deux isomères I et III. Nous avons pu obtenir cristallisée l'uroporphyrine I.

A côté de ces pigments, les nouvelles méthodes spectrophotométriques et chromatographiques mirent en évidence des porphyrines inconnues dont la signification nous échappe et qui témoignent de notre ignorance sur la nature exacte du trouble métabolique.

Au point de vue pratique, nous insistons sur le fait que tout diagnostic de porphyrie doit être confirmé par le laboratoire.

Cette étude biochimique, grâce aux méthodes nouvelles, quitte le domaine de la recherche scientifique pour entrer dans celui du laboratoire de biologie clinique.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Bordeaux, le 3 octobre 1953.
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président du Jury,
P. JOULIA.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 7 octobre 1953.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aubertin (E.), Dulong de Rosnay (Ch.), Labadie (P.) et Martin Dupont (Cl.). — Porphyrie à forme nerveuse et abdominale avec signes biologiques frustes (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1952, 6, pp. 535-538).
2. Barnes (H.-D.) et Marshall (J.). — Porphyrie en Afrique du Sud (*Annal. de dermatol. et syphilig.*, 1952, 79, pp. 521-534).
3. Benard (H.), Gajdos (A.) et Mlle Tissier (M.). — Hémoglobine et pigments apparentés (Masson et Cie, 1949).
   Consulter également la bibliographie.
4. Benard (H.), Gajdos (A.) et Mme Gajdos-Torok. — Quelques données nouvelles concernant la biochimie normale et pathologique des porphyrines (*La Semaine des Hôpitaux de Paris, Archives de biologie médicale*, 1953, I, pp. B 4, B 21).
   Consulter également la bibliographie.
5. Benard (H.), Rambert (R.), Gajdos (A.), Gajdos-Torok (M.) et Mlle Bourillon. — Porphyrie à forme abdominale aiguë avec signes biologiques frustes (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1952, nos 3 et 4, p. 143).
6. Benard (H.), Gajdos (A.) et Mme Gajdos-Torok. — Dosage de la protoporphyrine libre des globules rouges comme moyen d'étude de la synthèse de la protoporphyrine hémoglobinique (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1951, n° 7-8, pp. 536-538).
7. Benard (H.), Gajdos (A.) et Mme Gajdos-Torok (M.). — Action de certains activateurs et inhibiteurs sur la biosynthèse de la protoporphyrine hémoglobinique par les globules rouges périphériques (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1951, n° 7-8, pp. 538-540).
8. Benard (H.), Gajdos (A.) et Canivet (J.). — La teneur des érythrocytes en protoporphyrine libre à l'état normal et au cours des anémies (*Le Sang*, 1949, 20, pp. 289-297).
9. Bolgert (M.), Canivet (J.) et Le Sourd (M.). — La porphyrie cutanée de l'adulte, étude de neuf cas et description (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1953, 32, pp. 1.587-1.608).
10. Bolgert (M.), Le Sourd (M.), Canivet (J.) et Habib (G.). — Porphyrie congénitale à révélation tardive (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 30 nov. 1951, pp. 1.339-1.345).

11. Bolgert (M.), Canivet (J.) et Le Sourd (M.). — Trois cas de porphyrie cutanée congénitale (mal. de Günther) avec kératose disséminée de la peau et des muqueuses (*Bull. de la Soc. Française de Dermat. et Syphiligr.*, 1952, 3, pp. 233-236).

12. Bolgert (M.), Canivet (J.) et Le Sourd (M.). — Trois nouveaux cas de porphyrie cutanée de l'adulte à début tardif (*Bull. Soc. Française de Dermat. et Syphiligr.*, 1952, 3, pp. 270-273).

13. Borda (J.-M.) et Campins (M.). — Bullous erosive porphyria of adult; Study apropos of 6 new cases (*La Prensa med. Argent.*, 1950, 37, pp. 687-708).

14. Boulin (R.), Justin Bezançon (L.), Nepveux (Fl.) et Geffroy (Y.). — Sur un cas de coproporphyrinurie traité par l'amide nicotinique (*Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1939, pp. 474-479).

15. Boulin (R.), Justin Bezançon (L.), Nepveux (Fl.) et Geffroy (Y.). — Sur un cas d'uroporphyrinurie traité par l'amide nicotinique (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1939, pp. 480-483).

16. Brasseur (A.). — La porphyrinurie (Thèse de Médecine, Paris, 1938).

17. Brockman (P.-E.) et Gray (C.-H.). — Deuxième Congrès international de biochimie, Paris, 1952.

18. a) Brunsting (L.-A.) et Mason (H.-L.). — Porphyria with epidermolysis bullosa cas of tardive congenital type with demonstration of latent porphyria in sister of patient (*J. Am. Med. Ass.*, 1946, 132, pp. 509-514).

b) Brunsting (L.-A.) et Mason (H.-L.). — Porphyria with cutaneous manifestations (*Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1947, 22, pp. 489-494).

c) Brunsting (L.-A.) et Mason (H.-L.). — Porphyria with cutaneous manifestations (*Arch. of Dermat. Syph.*, 1949, 60, pp. 66-81).

19. Brunstig (L.-A.), Mason (H.-L.) et Aldrich (R.-A.). — Adult form of chronic porphyria with cutaneous manifestations; report of seventeen additional cases (*Journ. Am. Med. Ass.*, 1951, 146, pp. 1.207-1.212).

20. Canivet (J.), Fallot (P.) et Poidatz (J.). — Etude des porphyrines urinaires de neuf cas de porphyrie aiguë (*La Semaine des Hôpitaux*, 1952, 95, pp. 3.883-3.887).

21. Cartwright (G.-E.) et Wintrobe (M.-M.). — Studies on free, erythrocyte protoporphyrin, plasma copper, and plasma iron in normal and in pyridoxine - deficient swine (*Journ. biol. chem.*, 1948, 172, pp. 557-565).

22. Castex (R.), Garcia (A.-L.) et Zelasco (J.-F.). — Dos casos de porfiria cutanea y abdominal, tratados con acido felico (*La Prensa med. argent.*, 1948, 35, pp. 907-908).
23. Courcoux (A.), Lhermitte (J.) et Boulanger-Pillet. — La paralysie extenso-progressive hémato-porphyrique (*La Presse médicale*, 1929, 37, pp. 1.609-1.613).
24. Dobriner (K.) et Rhoads (C.-P.). — Quantitative determination of urinary coproporphyrin (*New England Journ. med.*, 1938, 219, pp. 1.027-1.029).
25. Dunsky (I.), Freeman (S.) et Gibson (S.). — Porphyria and porphyrinuria (*American Journal of Diseases of Children*, 1947, 74, pp. 305-320).
26. Fallot (P.) et Canivet (J.). — L'isolement de l'uroporphyrine urinaire (*Recueil des travaux de l'Institut National d'Hygiène*, IV, vol. I, 1950).
27. Fisher (H.). — Cité d'après H. Benard et ses collaborateurs (3), (4), (30). Voir la bibliographie de ces auteurs.
28. Fisher (H.) et Zerweeck (W.). — Cité d'après H. Benard et ses collaborateurs (4).
29. Franke. — Cité d'après H. Benard et A. Gajdos (3).
30. Gajdos (A.). — La porphyrie (*Traité de Médecine*, 1949, tome IX, pp. 777-802, Masson et C^ie^).
31. Benard (H.), Gajdos (A.), M^me^ Gajdos-Torok et M^lle^ Tissier. — La physiopathologie des porphyrines chez l'homme (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1950, 74, pp. 3.857-3.865).
32. Gajdos (A.) et Gajdos-Torok (M.). — La biosynthèse de la protoporphyrine hémoglobinique (*Exposé annuel de biochimie médicale*, 1951, XIII, p. 201).
33. Gay Prieto (J.), Aza Dochao (L.) et Lopez Martinez (B.). — Contribucion al estudio de la porfiria mutilante congenita (*Acta dermo-sifiliograficas*, 1948, 39, n° 6, pp. 661-667).
34. Grinstein (M.), Schwartz (S.) et Watson (C.-J.). — Studies of the uroporphyrins. The purification of uroporphyrin I and the nature of Waldenström's uroporphyrin, as isolated from porphyria material (*The Journal of biological chemestry*, 1945, 157, pp. 323-342).
35. Günther (H.). — Die Bedeutung der hämatoporphyrine in physiologie und pathologie (*Ergehn. d. allg. Path. u. path. Anat.*, 1922, 20, pp. 608-764).
36. Hernando (T.). — La porphyrie; ses manifestations digestives, cutanées et oculaires (*Biologie Médicale*, 1938, 28, pp. 293-333).
37. Jausion (M.-H.). — Le métabolisme des porphyrines et leur rôle en dermatologie (*Bulletin de la Soc. française de Dermat. et de Syphiligr.*, 1941, 51, pp. 256-297).

38. Justin Bezançon (L.) et Lowff (A.). — Vitamine antipellagreuse et avitaminoses nicotiniques (Masson et Cie, 1942).
39. Jausion (M.-H.) et Malangeau. — Remarques sur les porphyrinuries (*Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1943, pp. 302-303).
40. Lapresle (J.). — La porphyrie aiguë intermittente, étude anatomo-clinique (Thèse de médecine, Paris, 1950).
41. Linser (P.). — Ueber den Zusammenhang zwischen Hydroa aestivale und Hämatoporphyrinurie (*Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1906, 79, pp. 251-256).
42. London (I.-M.), Shemin (D.) et Rittenberg (D.). — Synthesis of heme in vitro by immature non nucleated mammalian erythrocyte (*Journ. Biol. Chem.*, 1950, 183, pp. 749-755).
43. Mc Swiney (R.-R.), Nicholas (R.-E.-H.) et Prunty (F.-T.-G.). — The porphyrins of acute porphyria. The detection of hiterto unrecognized porphyrins (*The Biochemical Journal*, 1950, 46, pp. 147-154).
44. Muir (H.-M.). — Métabolisme des porphyrines (*Ann. Nutrit. Aliment.*, 1952, 6, n° 4-5, pp. 245-276).
Consulter également la bibliographie.
45. Nicholas (R.-E.-H.) et Rimington (C.). — Paper Chromatography of Porphyrins : some hiterto unrecognized porphyrins and further notes on the method (*The Biochemical Journal*, 1951, 48, n° 3, pp. 306-309).
46. Nicholas (R.-E.-H.) et Rimington (C.). — Qualitative analysis of the porphyrins by partition chromatography (*The Scand. Journ. of Clin. and Labor. Invest.*, 1949, vol. I, n° 1, p. 12).
47. Nicholas (R.-E.-H.) et Rimington (C.). — Isolation of unequivocal uroporphyrin III; a further study of turacin (*Biochem. Journ.*, 1951, 50, pp. 194-201).
48. Nicholas (R.-E.-H.). — Chromatographic methods for the separation and identification of porphyrins (*The Biochemical Journal*, 1951, 48, n° 3, pp. 309-313).
49. Prunty (F.-T.-G.). — Acute Porphyria; some properties of porphobilinogen (*Biochemical Journal*, 1945, 39, pp. 446-451).
50. Prunty (F.-T.-G.). — Acute Porphyria (*Archives of Internal Medicine*, 1946, 77, pp. 623-642).
51. Rask (E.-N.) et Howell (W.-H.). — The photodynamis action of hematoporphyrin (*The American Journal of Physiology*, 1928, 84, pp. 363-377).
52. Rault (A.). — Sur un cas de porphyrinurie aiguë avec hémorragie cérébro-méningée (Thèse de Médecine, Paris, 1942)

53. Rimington (C.). — Haems and porphyrins in health and disease (*Acta Medica Scandinavica*, 1952, 143, 3, pp. 161-196).

54. Rimington (C.) et Miles (P.-A.). — A Study of the porphyrins excreted in the urin by a case of congenital porphyria (*Biochemical Journal*, 1951, 50, n° 2, pp. 202-206).

55. Rimington (C.) et Leitner (Z.-A.). — Urunary excretion of coproporphyrin in non-alcoholic pellagra (*The Lancet*, 1945, 2, pp. 494-496).

56. Sachs (P.). — Ein Fall von akuter Porphyrie mit hochgradiger Muskelatrophie (*Klinische Wochenschrift*, 1931, 10, pp. 1.123-1.125).

57. Saillet. — De l'urospectrine (ou urohématoporphyrine normale) et de sa transformation en hémachromogène sans fer (*Revue de Médecine*, 1896, 16, pp. 542-552).

58. Schwartz (S.) et Watson (C.-J.). — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, 47, 390.

59. Sweinsson (S.-L.), Rimington (C.) et Barnes (H.-D.). — *Scand. Journ. Clin. and Labor. Invest.*, 1949, I, 2.

60. Szodoray (L.) et Sümegi (S.). — Ueber die Nosologie der chronischen kutanen Porphyrie (*Dermatologica*, 1944, 90, pp. 224-232).

61. Taylor (I.-J.), Solomon (M.-L.), Weiland (G.-S.) et Figge (F.-H.-G.). — Chronic Porphyria (*The Journal of the american medical association*, 1946, 131, pp. 26-29).

62. Thomas (A.-J.). — Chronic Porphyria (*British Medical Journal*, 1950, pp. 285-286).

63. Thomas (J.). — Contribution à l'étude des porphyrines en biologie et en pathologie (*Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1938, 20, pp. 471-631; 635-671; 878-891; 1.058-1.078).

64. Turner (W.-J.). — Studies of Porphyria I (*The Journal of biological chemistry*, 1937, 118, pp. 519-530).

65. Turner (W.-J.). — Studies on Porphyria III (*Archives of Internal medicine*, 1938, 61, pp. 762-773).

66. Turner (W.-J.) et Obermayer (M.-E.). — Studies on Porphyria II (*Archives of dermatology and syphilology*, 1938, 37, pp. 549-572).

67. Waldenström (J.). — Studien über Porphyrie (*Acta medica Scandinavica*, 1937, supplément 82, pp. 1-254).

68. Waldenström (J.). — Neurological symptoms caused by so-called acute Porphyria (*Acta psychiatrica et neurologica*, 1939, 14, pp. 375-379).

69. Waldenström (J.) et Vahlquist (B.). — Studies on the excretion of porphobilinogène in patients with socalled acute Porphyria (*Acta medica Scandinavica*, 1944, 117, pp. 1-14).
70. Watson (C.-J.), Schwartz (S.) et Hawkinson (V.). — Studies of uroporphyrins; further studies of porphyrins of urine, feces, bile and liver in cases of porphyria, with particular reference to Waldenström type porphyrin behaving as entity on Tswett column (*Journal Biolog. Chem.*, 1945, 157, pp. 345-361).
71. Watson (C.-J.), Schwartz (S.), Schultze (W.), Jacobson (L.-O.), Zagaria (R.). — Studies of Coproporphyrin III. Idiopathic coproporphyrinuria; a hitherto unrecognized form characterised by lack of symptoms in spite of the excretion of large amounts of coproporphyrin (*The Journal of clinical Investigation*, 1949, 28, pp. 464-468).
72. Watson (C.-J.). — The erythrocyte coproporphyrin; variation in respect to erythrocyte porphyrin and reticulocytes in certain of the enemies (*Arch. of Internal Medecine*, 1950, 86, n° 6, pp. 797-809).
73. Gray (C.-H.) et Rimington (C.). — Acute Porphyria (*The Lancet*, 1947, I, pp. 193-194).
74. Mathews. — Cité par H. Benard et collaborateurs (3). Voir bibliographie.
75. Meyer-Betz (F.). — Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hematoporphyrins und anderer Derivate des Bluts und Gallenfarbstoffs (*Deutsches Archives für klinische Medizin*, 1913, 112, pp. 476-503).
76. Reitlinger (K.) et Klee (Ph.). — Zur biologischen Wirkung der Porphyrine (*Archiv für expermentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1928, 127, pp. 275-286).
77. Vigliani (E.), Angeleri (C.) et Sano (M.). — Nuovi studi sul metabolismo delle porfirine nell'intossicazione da piombo (*Archivio per le scienze mediche*, 1938, 65, pp. 423-452).
78. Eliaser (M.) et Kondo (B.). — Electrocardiographic changes associated with acute porphyria (*American Heart Journal*, 1942, 24, pp. 696-702).
79. Zeligman (I.). — Red fluorescence of urine in Wood's light as aid in office diagnosis of porphyria (*Arch. Dermat. et Syph.*, 1950, 61, pp. 853-854).
80. Zorn (O.). — Ueber Porphyrie und Ovarialfunktion (*Klinische Wochenschrift*, 1938, 17, pp. 1.576-1.579).